

中藏药独一味防治类风湿关节炎概述

陈瑞鑫^{1a,1b}, 詹琥珀², 康点点^{1a,1b}, 蒋桂华^{1a,1b,1c*}, 蒋运斌^{2*} (1.成都中医药大学, a.药学院, b.西南特色中药资源国家重点实验室, c.民族医药学院, 成都 611137; 2.西南大学药学院·中医药学院, 重庆 400715)

摘要: 独一味为青藏高原珍贵药用植物, 是中国藏、蒙、纳西等民族民间常用草药之一, 中国药典 2020 年版载其具有活血止血、祛风止痛的功效。类风湿关节炎是风湿免疫科的常见疾病, 全球发病率已达 1%, 且目前在国内外均缺乏特效治疗方法。研究表明, 中医药和藏药在延缓类风湿关节炎骨破坏等方面具有疗效好、不良反应少、长期适用等优点, 中藏药独一味作为祛风止痛的药物具有良好的防治类风湿关节炎的潜力和发展前景。因此, 本研究对独一味防治类风湿关节炎的相关本草记载和研究现状进行总结, 旨在为临床使用独一味治疗类风湿关节炎提供一定的理论依据。

关键词: 独一味; 中藏药; 类风湿关节炎; 研究现状

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2023)06-0856-09

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20221137

引用本文: 陈瑞鑫, 詹琥珀, 康点点, 等. 中藏药独一味防治类风湿关节炎概述[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(6): 856-864.

Overview of Traditional Chinese and Tibetan Medicine *Lamiophlomis Rotata* (Benth.) Kudo in Preventing and Treating Rheumatoid Arthritis

CHEN Ruixin^{1a,1b}, ZHAN Hupo², KANG Diandian^{1a,1b}, JIANG Guihua^{1a,1b,1c*}, JIANG Yunbin^{2*} (1.Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, a.School of Pharmacy, b.State Key Laboratory of Southwestern Chinese Medicine Resources, c.School of Ethnic Medicine, Chengdu 611137, China; 2.College of Pharmaceutical Sciences and Chinese Medicine, Southwest University, Chongqing 400715, China)

ABSTRACT: *Lamiophlomis rotata* (Benth.) Kudo(LR) is a precious medicinal plant on the Qinghai-Tibet Plateau. It is one of the commonly used herbal medicines in Tibetan, Mongolian, Naxi and other ethnic groups in China. Chinese Pharmacopoeia 2020 Edition states that it has the effects of promoting blood circulation and stopping bleeding, dispelling wind and relieving pain. Rheumatoid arthritis is a common disease in the Department of Rheumatology and Immunology, with a global incidence of 1%, there is no effective treatment method at home and abroad. Studies have shown that traditional Chinese medicine and Tibetan medicine have the advantages of good curative effect, few adverse reactions, and long-term application in delaying bone destruction in rheumatoid arthritis. LR is a drug for expelling wind and relieving pain, which have good potential and development prospects for the prevention and treatment of rheumatoid arthritis. Therefore, this study intends to summarize the related herbal records and research status of the LR for the prevention and treatment of rheumatoid arthritis, in order to provide a certain theoretical basis for the clinical use of the unique medicine for the treatment of rheumatoid arthritis.

KEYWORDS: *Lamiophlomis rotata* (Benth.) Kudo; traditional Chinese and Tibetan medicine; rheumatoid arthritis; research status

类风湿关节炎是一种以慢性、多发性关节炎症为主要表现的自身免疫性疾病, 在中医范畴可归为“痹症”, 藏医范畴称为“黄水病”或“真布病”, 可发生于任何年龄段。其基本病理表现为滑膜炎和血管翳的形成, 关节软骨和骨破坏的出现, 最终导致关节畸形甚至功能丧失, 同时可能并发抑郁症、恶性肿瘤等疾病^[1]。目前, 类风湿关节炎的发病机制尚不明确, 其发病率和致残率均较高,

且通常潜伏发病, 疾病晚期可能导致不同程度无法逆转的残疾, 属世界卫生组织规定的现代难治病^[2]。研究表明, 类风湿关节炎病情持续时间和早期症状的及时缓解具有很强的相关性, 及时采用药物干预有利于控制其病情的发展^[3]。

目前西医常用的治疗类风湿关节炎的药物主要包括非甾体抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)、糖皮质激素(glucocorticoids,

基金项目: 国家自然科学基金项目(82104528); 重庆市自然科学基金面上项目(cstc2020jcyj-msxmX0146)

作者简介: 陈瑞鑫, 女, 硕士生 E-mail: crx0105@163.com *通信作者: 蒋桂华, 女, 博士, 博导, 教授 E-mail: 11469413@qq.com
蒋运斌, 男, 博士, 讲师 E-mail: yunbinjiang@swu.edu.cn

GCs)、生物制剂如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)阻滞剂、慢作用抗风湿药(slow-acting anti-rheumatic drug, SAARD, 如甲氨蝶呤、来氟米特等)^[4]。NSAIDs 在临床应用过程中可使患者出现严重的不良反应,如上消化道出血、肝肾毒性,对其造成生理和心理上的创伤^[5]。且该类药物不能根治炎症,不能从根源上对类风湿关节炎的免疫病理机制产生影响^[6]。GCs 虽然可迅速缓解关节肿痛等症状,但也可能引起明显的不良反应,如增加患心血管疾病的风险^[5]。生物制剂昂贵的价格从根本上限制了其广泛使用^[5]。SAARD 是目前临床治疗类风湿关节炎的主要措施,但见效较慢,同时可引起明显的不良反应,如肝损伤、骨髓抑制等^[6]。故开发新型、低毒、高效的抗类风湿关节炎药物显得尤为迫切。

临床研究表明,中药具有多靶点、不良反应小的特点,在类风湿关节炎的健康维持和疾病发展控制中发挥着重要的作用^[7];同时,藏药作为中国民族药的一个重要分支,运用于类风湿关节炎的治疗已有数千年的历史,其疗效确切且未见明显不良反应^[8];作为防治类风湿关节炎的药物具有较好的应用前景。独一味为唇形科植物独一味 *Lamiophlomis rotata*(Benth.)Kudo 的干燥地上部分,系藏族习用药材,也常作中药使用;藏药名“达巴”,先后记载于藏医著作《月王药诊》《四部医典》《晶珠本草》中,迄今已有 1 200 年的应用历史^[9];中国药典 2020 年版载其具有活血止血、祛风止痛的功效,可用于治疗跌打损伤、风湿痹痛、黄水病等^[10]²⁷⁴。临床研究显示,独一味胶囊(以独一味单味药制成的纯中药制剂)可有效缓解类风湿关节炎所致的各种症状^[11],但独一味治疗类风湿关节炎的相关本草记载、研究结果还有待总结及梳理。因此,笔者拟通过查阅中医药、藏医药著作以及 1923—2022 年 4 月独一味与类风湿关节炎相关的文献,在分析中医、藏医、西医对类风湿关节炎认识异同的基础上,对独一味临床用途、防治类风湿关节炎的相关本草记载和研究现状进行总结分析,以促进独一味治疗类风湿关节炎的临床应用,为临床研发治疗类风湿关节炎的新药提供一定的参考。

1 中医、藏医、西医对类风湿关节炎认识的异同

1.1 中医对类风湿关节炎的认识

中医古籍尚未统一类风湿关节炎的命名,但根据其临床表现可归属于中医学“痹证”范畴,

由“痹证”发展而来的“骨痹”“历节病”等与类风湿关节炎临床特征性表现更为贴近^[12]。近代中医学家焦树德教授率先提出了“尪痹”一词,“尪”即畸形,以区别于“行痹”“痛痹”等病名^[13];该病名于 1994 年纳入《中华人民共和国中医药行业标准·中医病证诊断疗效标准》中,囊括了类风湿关节炎、结核性关节炎、强直性脊柱炎等具有骨质受损、关节变形特点的疾病,但临床观察以类风湿关节炎为主^[14]。病名“尪痹”的应用及其诊断、治疗标准的制定,在很大程度上提高了中医药治疗类风湿关节炎的科研和临床工作水平。

中医运用中药治疗类风湿关节炎已有很长的时间,对其病因病机的研究也已有数千年的历史^[15]。中医理论体系的形成具有包容性,中医各家在不同历史时期对类风湿关节炎的病因病机有着不同的见解,但大部分医家认为类风湿关节炎的发病不外乎正虚邪实,如《素问·痹论篇》云:“痹病,五脏亏虚为之大因”;《济生方·痹》中载:“非独责之于风寒湿,体虚相合,痹证乃生”;《医门法律·中风门》曰痹证:“非必为风寒湿所痹,多因先天禀赋肾气衰薄,阴寒凝聚于腰膝不解”等。现代学者也提出风、寒、湿邪等在一定条件下形成的致痹因子乘虚侵入人体聚合是类风湿关节炎发病的决定因素^[16]。总体而言,素体虚弱为类风湿关节炎发生的内因,风、寒、湿、热等外邪是其发生的外在因素。而从狭义“痹证”的角度出发,类风湿关节炎主要为风、寒、湿、热等外邪侵袭机体,闭阻经络,导致气血运行不畅,从而引起人体关节、筋骨或肌肉的酸痛、麻木、屈伸不力等^[17]。

辨证论治为中医认识和治疗疾病的基本原则,当代医家多从寒热、虚实、经络、脏腑与痰瘀毒等方面,以中药治疗、针灸和推拿方法为主对类风湿关节炎进行辨治,并取得了显著的疗效^[18]。国家中医药管理局医政司于 2011 年印发的风湿科诊疗方案之“尪痹(类风湿关节炎)诊疗方案”中^[19],主要将类风湿关节炎的中医证型 and 治疗方法分为 6 种类型,见图 1。

1.2 藏医对类风湿关节炎的认识

藏医学理论认为“黄水”为人体组成成分之一,对其形成及其存在形式,藏医药著作《四部医典》^[20]中载“饮食精华产生了血液,血液的浊

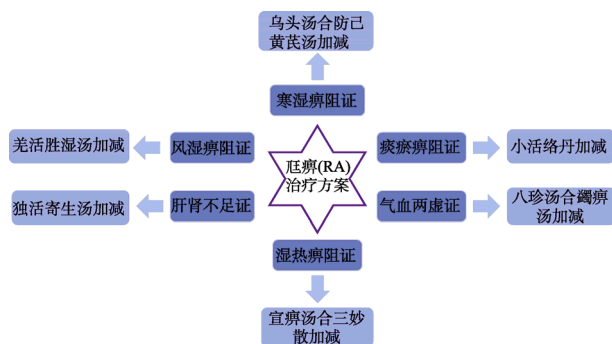


图1 尪痹(类风湿关节炎)的中医证型和治疗方法

Fig. 1 TCM syndrome types and treatment methods of rheumatoid arthritis

物产生了胆汁,胆汁的精华产生了黄水,分布于肉骨脏腑内外各处,尤甚于体表肌肉之间及关节。”当人体在起居(居住于寒湿环境)、饮食(油脂纳入过多)等方面长期不适当时,易使“黄水”在体内偏盛、偏衰或紊乱,造成肌肤或骨骼关节等系统的一系列疾病;在关节部位发生的黄水病变即“关节型黄水病”,其症状与中医理论指导下的“痹症”和现代医学中的“类风湿关节炎”相似^[21]。另外,类风湿关节炎在藏医学理论中也被称为“真布病”。藏医多采用药浴、敷浴、火灸、脉泻疗法、外敷疗法等联合口服药物进行治疗。临床研究表明,藏医药可有效缓解“黄水病”或“真布病”的症状,改善病情,是临床治疗类风湿关节炎的有效选择^[22]。

1.3 西医对类风湿关节炎的认识

西方医学将类风湿关节炎归属于一种全身性自身免疫性疾病,临床特征主要表现为持续性滑膜炎、全身性炎症和自身抗体的出现(特别是瓜氨酸化肽的出现),经过发生、发展可引发软骨破坏、关节病变^[23],如滑膜组织所处的炎性微环境等刺激打破了体内血管生成调节因子的平衡状态,诱发滑膜血管过度新生形成血管翳,是引发软骨破坏、关节病变的始动因素之一^[24]。一般认为遗传、感染、环境等因素的共同作用是导致类风湿关节炎的主要原因,涉及多种复杂机制,包括自身抗原和抗体、B淋巴细胞、T淋巴细胞、成纤维滑膜细胞(fibroblast-like synoviocytes, FLSs)、巨噬细胞、细胞因子及细胞黏附因子以及其他致炎因子等,但这些因素如何打破机体免疫平衡,进而启动自身免疫过程仍未得到阐明^[25-26]。目前人们对类风湿关节炎发病机制提出了多种假说,如分子模拟假说、模糊识别假说、共享表位假说^[27]、免

疫细胞衰老假说^[28]、类风湿关节炎发病机制的整体观假说等^[25];这些假说的出现可以进一步帮助人们了解类风湿关节炎的发病机制,如有学者预测了在分子模拟假设下最有可能与类风湿关节炎遗传决定因素相互作用的微生物为 α 病毒^[29]。西方医学多采用改善病情类抗风湿药、血管内皮生长因子靶向干预制剂以及抗肿瘤药物,抑制类风湿关节炎受累滑膜血管的过度新生^[30]。然而长期应用这些药物往往伴随着显著的不良反应。

以上主要从病名、病因和治疗方法3个方面对中医、藏医、西医在类风湿关节炎认识方面的异同进行了比较,其区别要点见表1。但不论中医、藏医或西医,研究类风湿关节炎均是为了更好地造福于类风湿关节炎患者,中西医结合的多学科综合治疗方法运用于类风湿关节炎的治疗已取得了很大的进展^[31]。

表1 中医、藏医、西医对类风湿关节炎认识的主要区别点
Tab. 1 Main differences in understanding of rheumatoid arthritis between Chinese medicine, Tibetan medicine and Western medicine

区别点	中医	藏医	西医
病名	“痹证”“尪痹”	“黄水病”“真布病”	类风湿关节炎
病因	素体虚弱为内因,风、寒、湿、热等外邪为外因	环境等因素引起的“黄水”偏盛、偏衰或发生紊乱	尚不明确;一般认为遗传、感染、环境等因素的共同作用是发病的主要原因
治疗方法	以中药治疗、针灸和推拿方法为主	药浴、敷浴、火灸、脉泻疗法、外敷疗法等联合口服药物	NSAIDs、GCs、生物制剂、SAARD等

2 独一味及其防治类风湿关节炎的相关本草记载

独一味常生长于海拔2 700~4 500 m的高原或高山强度风化的碎石滩中或石质高山草甸、河滩地^[32],《晶珠本草》^[33]对其植物形态进行了较为详细的描述:“叶圆形,厚而有洗状腺点,铺贴地面舒展而生,茎方形,状如节戛,花分紫、黄、白三种,被刺,状如狗尾。”与现代植物志描述大致相同,“茎方形”也从侧面证明了独一味属于唇形科植物,其原植物和药材见图2。独一味首载于藏医学著作《月王药诊》^[34]:“独一味,补髓,治浮肿后流黄水。”《晶珠本草》记载:“独一味固精髓,强筋骨,引流黄水。”二者均表明独一味常用于治疗“黄水病”。藏医学著作《四部医典》^[35]曰:“时疫治疗中,疾病降于关节时加独一味锻灰”;并记



图2 独一味原植物(左)和药材(右)

Fig. 2 Original plant(left) and medicinal materials(right) of *Lamiophlomis rotata* (Benth.) Kudo

载独一味具有“保护骨髓，医治黄水症”的功效，进一步说明了独一味可以用于治疗“关节型黄水病”，即类风湿关节炎。

独一味在中医药专著中最早见于 1960 年的《四川中药志》，当时常用于治疗关节肿胀疼痛、肌肉疼痛和出血等疾病^[36]；1978 年被列入西藏、四川、青海、甘肃、云南、新疆 6 个省、自治区的藏药地方标准^[37]；1995 年列入《中华人民共和国卫生部药品标准(第一册)》；中国药典 2000 年版最早收载独一味为传统中药^[37]；此后历版中国药典均记载了独一味具有治疗风湿痹痛和黄水病的功效。综上，独一味在藏医学和中医学领域均具有治疗类风湿关节炎的药用价值，加强其抗类风湿关节炎物质基础和作用机制的研究，有利于促进以独一味为主要原料的药物开发和临床治疗类风湿关节炎新药的发现。

3 独一味临床应用及其防治类风湿关节炎的研究现状

3.1 独一味及其复方的临床应用

目前，独一味在临床上主要应用于治疗各种外科手术后疼痛、出血、外伤性骨折、肌腱和骨扭伤、风湿性关节痛、痛经和牙龈肿胀^[38]。临床使用的剂型主要包括片剂、胶囊剂、滴丸和颗粒剂等^[38]，如独一味胶囊、独一味片。独一味也常与其他中藏药联合使用，如奇正消痛贴膏、关节康胶囊均为临床常见的可用于治疗类风湿关节炎的复方制剂。独一味及其常见复方的临床应用总结见表 2。

3.2 独一味防治类风湿关节炎的研究现状

独一味主要含有环烯醚萜类、黄酮类、苯乙醇苷类以及多糖类成分，现代药理学研究表明这些成分具有止血、抗肿瘤、抗炎等多种药理活性^[37]，而目前类风湿关节炎的治疗以抗炎镇痛为主要策略，含有抗炎药效成分的独一味具有治疗类风湿

表 2 独一味及其复方制剂的临床应用

Tab. 2 Clinical application of *Lamiophlomis rotata* (Benth.) Kudo and its compound preparations

制剂名称	主要药味	临床应用	出处
独一味片	独一味	活血止痛，化瘀止血	中国药典 2020 年版一部 ^[10] 1367
独一味胶囊	独一味	活血止痛，化瘀止血	中国药典 2020 年版一部 ^[10] 1368
消痛贴膏	独一味、姜黄	治疗跌打淤痛、风湿及类风湿关节炎疼痛	中国药典 2020 年版一部 ^[10] 1546
关节康胶囊	肿节风、鹿衔草、独一味、白芍、川芎	治疗类风湿关节炎湿热阻络证型	[39]
香冰祛痛气雾剂	独一味、铁棒锤、洋金花、天南星、姜黄、冰片、土木香	活血散淤、消肿止痛	《国家中成药标准汇编 骨伤科分册》
奇力止痛贴膏	红花、独一味、羌活、姜黄	祛风湿、补髓行气	[40]

关节炎的潜力。已有临床研究证明了独一味胶囊能够缓解类风湿关节炎导致的关节疼痛等症状^[41]；在膝骨关节炎的治疗中疗效确切，未见明显的不良反应^[41]。同时，研究发现独一味能明显抑制大鼠佐剂性关节炎(adjutant induced arthritis, AIA)原发病变和继发病变的形成，对关节炎继发病变有较显著的治疗效果^[42]。因此，可进一步研究独一味抗类风湿关节炎的药效物质基础及作用机制，促进其临床用药。

笔者所在课题组首次采用网络药理学对独一味抗类风湿关节炎的药效物质基础和作用机制进行了探讨，发现独一味对类风湿关节炎的治疗作用与其 23 种化合物相关，其中黄酮类成分数量占比接近 40%，暗示黄酮类成分在独一味抗类风湿关节炎的过程中发挥了重要作用，尤其是木犀草素；并提出独一味抗类风湿关节炎的主要机制可能是通过抑制 PI3K-Akt 信号通路诱导滑膜细胞凋亡^[43]。此外，笔者所在课题组通过大鼠 AIA 模型对独一味抗类风湿关节炎的作用及药效物质基础进行了研究，结果表明独一味总黄酮具有良好的抗类风湿关节炎作用，总黄酮可能是其抗类风湿关节炎的主要药效物质基础^[44]。柴克霞等^[45]研究了独一味醇提物对类风湿关节炎患者外周血单个核细胞、白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、巨噬细胞移动抑制因子等水平的影响，发现其对类风湿关节炎患者外周血单个核细胞的增殖、生长以及炎性因子 IL-1 β 等均有抑制作用，同时提示木犀草素可能是其药效物质基础之一。

张泉龙等^[46]通过动物实验对独一味总环烯醚萜苷胶囊的主要药效学和急性毒性进行了研究,结果表明独一味总环烯醚萜类成分具有较好的抗炎、镇痛和止血作用且毒性较低。Zhao 等^[47]通过 AIA 大鼠模型探讨了独一味总环烯醚萜类成分抗类风湿关节炎的活性及机制,结果表明该类成分能显著降低 AIA 大鼠的关节炎指数和足爪肿胀,减轻关节组织的炎症和骨破坏,可能与炎症细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 、白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素 10(interleukin-10, IL-10)、白细胞介素 17(interleukin-17, IL-17)和 γ 干扰素的调节以及 OPG/RANKL/核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)信号通路的抑制有关,提出该类成分可作为治疗类风湿关节炎的一种潜在药物。综上,目前独一味抗类风湿关节炎药效物质基础报道主要集中在其环烯醚萜类和黄酮类成分,涉及多种机制,但研究现状较为薄弱,其黄酮类和环烯醚萜类成分抗类风湿关节炎的关键药效成分及作用机制还亟待补充。

3.3 独一味中单体成分防治类风湿关节炎的研究现状

清晰的物质基础是阐明独一味抗类风湿关节炎关键药效成分及作用机制的前提。目前,从独一味中共分离得到了 47 个环烯醚萜类^[37]和 21 个黄酮类化学成分^[38],其中环烯醚萜类成分主要包括 8-O-乙酰山梔苷甲酯、山梔苷甲酯、独一味素 A、独一味素 B、独一味素 C、胡麻属苷、6-O-乙酰山梔苷甲酯、Penstemoside、马钱子苷等;黄酮类成分主要包括木犀草素、木犀草素-7-O-葡萄糖苷、槲皮素、槲皮素-3-O-葡萄糖苷、芹菜素、芹菜素-7-O-新橙皮苷、芦丁、小麦黄素、金合欢素、荭花素、异鼠李素等。独一味单体成分抗类风湿关节炎的研究主要集中在黄酮类成分中,鲜见其环烯醚萜类单体成分抗类风湿关节炎的研究,通过查阅相关文献,具有抗类风湿关节炎活性的独一味化学成分主要包括马钱子苷^[48](1)、木犀草素^[49](2)、槲皮素^[50](3)、芹菜素^[51](4)、芦丁^[52](5)、金合欢素^[53](6)、荭花素^[54](7)以及异鼠李素^[55](8),其化学结构式见图 3。

笔者所在课题组对独一味总黄酮的化学成分分析结果表明,木犀草素是独一味主要含有的黄酮类成分,其苷元即为木犀草素^[44]。这可能是由于天然黄酮类化合物多以苷类形式存在。研究显

示

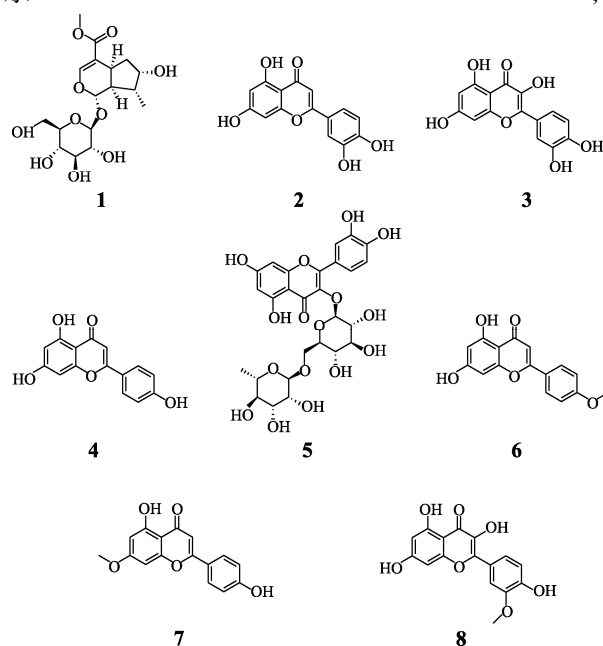


图 3 独一味中抗类风湿关节炎活性的单体成分结构
1-马钱子苷; 2-木犀草素; 3-槲皮素; 4-芹菜素; 5-芦丁; 6-金合欢素; 7-荭花素; 8-异鼠李素。

Fig. 3 Structure of monomer components with *Lamioophlomis rotata* (Benth.) Kudo anti-rheumatoid arthritis activity
1-loganin; 2-luteolin; 3-quercetin; 4-apigenin; 5-rutin; 6-acacetin; 7-florin; 8-isorhamnetin.

黄酮苷一般在肠腔中水解生成苷元后经被动扩散吸收,其吸收与含糖数目有关,含糖数目少的吸收较好,如木犀草素的吸收比其水解产物木犀草素弱^[56];同时木犀草素为前文提及独一味治疗类风湿关节炎的关键药效物质基础,故以下主要对木犀草素抗类风湿关节炎的研究进展进行概述。

Hou 等^[49]通过胶原诱导构建大鼠关节炎模型和原代细胞培养,发现木犀草素能抑制类风湿关节炎 FLSs 增殖并部分阻断其致病功能(FLSs 是参与类风湿关节炎血管翳形成和软骨退化的关键细胞之一),其作用机制可能与阻碍 MAPK/ERKs 和 PI3K-Akt 信号通路有关。Lou 等^[57]发现绿原酸和木犀草素联合使用可以有效抑制促炎细胞因子刺激的 FLSs 增殖,机制可能涉及下调关键分子的表达和抑制 NF- κ B、JAK/STAT 信号通路的激活;提出绿原酸与木犀草素联合治疗可能是类风湿关节炎的一种潜在治疗方法。刘杨等^[58]通过建立动物模型发现木犀草素可抑制类风湿关节炎核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎性小体(NLRP3 炎性小体参与机体对病原微生物清除及免疫应答的产生)的表达,进一步降低足跖内半胱氨酸蛋白酶-1(cysteinyl

aspartate specific proteinase, Caspase-1)、血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1, HIF-1 α)的蛋白表达,并增强骨组织内骨保护素(osteoclastogenesis inhibitory factor, OPG)蛋白表达,起到骨关节保护作用。Choi 等^[59]检测了木犀草素对 IL-1 β 诱导的人滑膜肉瘤细胞(SW982)中多种基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)和细胞因子产生的影响,结果表明木犀草素能通过抑制丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs),包括 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N- terminal kinase, JNK)和 p38 MAPK;抑制转录因子激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1)和 NF- κ B,从而降低 SW982 细胞中 MMPs 和细胞因子的产生(MMPs 与类风湿关节炎关节的软骨降解有关)。Shi 等^[60]通过建立大鼠佐剂性关节炎模型发现木犀草素能够降低实验期间关节炎评分的严重程度,且表明木犀草素能显著抑制 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和 IL-17,减轻炎症细胞浸润和滑膜增殖,从而保护关节不受破坏。Kang 等^[61]研究发现木犀草素能通过降低细胞内 Ca^{2+} 水平以及激酶如细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinases, ERKs)的磷酸化,从而抑制 TNF- α 、IL-6 等的表达,对肥大细胞介导的炎症性疾病如类风湿关节炎有一定的调节作用。Impellizzeri 等^[62]通过胶原诱导建立小鼠关节炎模型,考察了 *N*-棕榈酰乙醇胺联合木犀草素对小鼠炎症反应的调节作用,结果表明二者联合使用能有效改善胶原诱导的关节炎,在慢性炎症期间发挥了镇痛和抗炎作用。

综上,目前对木犀草素抗类风湿关节炎的药效及作用机制研究较为深入,其作用信号通路主要涉及诱导类风湿关节炎的 FLSs 凋亡和抑制促炎细胞因子的表达。已有研究表明,诱导 FLSs 的凋亡是中药复方治疗类风湿关节炎的重要机制之一^[63],如能有效控制其 FLSs 的致病行为,则能大大改善类风湿关节炎患者的预后^[64]。笔者所在课题组前期采用能体现中医药整体观的网络药理学研究方法,发现通过抑制 PI3K-Akt 通路诱导 FLSs 凋亡可能是独一味抗类风湿关节炎的关键作用机制^[43]。因此,笔者主要对 PI3K-Akt 通路进行了阐述,以促进独一味抗类风湿关节炎作用机制的研究。

PI3K-Akt 信号通路是细胞内重要信号转导通路之一,类风湿关节炎患者滑膜细胞中 PI3K-Akt 通路的异常激活,可能导致细胞中抗凋亡基因表

达增加,从而导致患者滑膜细胞凋亡异常,引发血管翳^[65]。磷酸肌醇-3-激酶(phosphoinositide-3 kinase, PI3K)是一种重要的激酶,能够催化磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, PIP2)生成磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸(phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate, PIP3),PIP3 作为第 2 信使,是蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)转位于胞膜并被活化所必需的媒介,能募集包含 PH 结构域的信号蛋白如磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1(phosphoinositide dependent kinase-1, PDK1),促使 PDK1 磷酸化 Akt 蛋白的 Thr308 导致 Akt 活化^[66];Akt 也能通过催化自身的 Ser124 和 Thr450 磷酸化活化自身。Akt 活化后可以通过磷酸化作用激活或抑制其下游靶蛋白半胱氨酸蛋白酶-9(cysteiny aspartate specific proteinase, caspase-9)、Forkhead 蛋白、NF- κ B、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)等,从而介导胰岛素、多种生长因子等诱发的细胞生长^[67]。PI3K-Akt 信号通路广泛存在于滑膜组织,在 FLSs 中发挥着促进增殖、抗凋亡的关键作用^[68]。据此,基于 PI3K-Akt 信号通路介导 FLSs 凋亡探讨独一味抗类风湿关节炎作用机制的研究亟待加强。同时,中藏药以多成分、多靶点为特点,可进一步在中医药整体观指导下,考察独一味多种化学成分在抗类风湿关节炎中的协同或拮抗作用,促进其资源有效利用。

4 小结与展望

独一味主要分布于西藏、甘肃、青海、四川西部及云南西北部^[32];2000 年列入一级濒危藏药材名录,由于其生长环境特殊且采收期较长,使得独一味药材颇为珍贵。本文主要从中医、藏医和西医对类风湿关节炎认知的异同出发,根据相关本草记载,阐明了中藏药独一味在临床上具有治疗类风湿关节炎的潜力,并对独一味主要化学成分群、单体成分(以木犀草素为主要代表)防治类风湿关节炎的相关文献进行了综述与分析,表明独一味用于防治类风湿关节炎具有广阔的前景,但其抗类风湿关节炎的药效物质基础及作用机制研究还有待加强。

目前独一味抗类风湿关节炎的药效物质基础研究主要集中在其黄酮类和环烯醚萜类成分群,且黄酮类成分木犀草素抗类风湿关节炎的药理活性和作用机制研究较多,作用机制主要涉及到

PI3K-Akt 信号通路介导的 FLSs 凋亡。为促进基于中医药整体观探讨独一味抗类风湿关节炎的药效物质基础及作用机制,同时促进能体现中医药整体观、现代医学认知的独一味抗类风湿关节炎的药物研发,后续研究可从以下两方面进行:①基于组分结构理论^[69],以总黄酮和总环烯醚萜为研究对象,从组分间配比优化到组分内配比优化,探讨可靠、可控的独一味抗类风湿关节炎药效物质基础;②以上述获得、优化过的药效物质基础为研究对象,借助多组学联合、网络药理学等技术探讨独一味抗类风湿关节炎的作用机制。

REFERENCES

- [1] Chinese Rheumatology Association. 2018 Chinese guideline for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis[J]. Chin J Intern Med(中华内科杂志), 2018, 57(4): 242-251.
- [2] BURMESTER G R, POPE J E. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis[J]. Lancet, 2017, 389(10086): 2338-2348.
- [3] VAN NIES J A B, TSONAKA R, GAUJOUX-VIALA C, et al. Evaluating relationships between symptom duration and persistence of rheumatoid arthritis: Does a window of opportunity exist? Results on the Leiden early arthritis clinic and ESPOIR cohorts[J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(5): 806-812.
- [4] CHATZIDIONYSIOU K, EMAMIKIA S, NAM J, et al. Efficacy of glucocorticoids, conventional and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: A systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(6): 1102-1107.
- [5] BALLY M, DENDUKURI N, RICH B, et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: Bayesian meta-analysis of individual patient data[J]. BMJ, 2017(357): j1909.
- [6] CHI L Q, ZHOU B, GAO W Y, et al. Research progress of drugs commonly used to anti-rheumatoid arthritis[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2014, 39(15): 2851-2858.
- [7] ZHANG N X, SU X H, TIAN Y G, et al. Research progress of role of autophagy in rheumatoid arthritis and traditional Chinese medicine intervention[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae(中国实验方剂学杂志), 2021, 27(6): 169-175.
- [8] ZHOU X P, HAN L, YE Y Y, et al. Progress on treatment of rheumatoid arthritis with ethnodrugs[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2017, 42(12): 2398-2407.
- [9] XIE T P, CUI Z J, ZHANG J X, et al. Effects of alpine grassland types and altitudes on growth and reproduction traits of wild endangered medicinal materials *Lamiophlomis rotata*[J]. Guihaia(广西植物), 2021, 41(8): 1346-1353.
- [10] 中国药典. 一部[S]. 2020: 274, 1367, 1368, 1546.
- [11] YE F, YANG H B, XU Y X. Clinical observation of 69 cases of arthritis deformans treated with Duiyiwei capsule[J]. World Chin Med(世界中医药), 2007, 2(6): 339-340.
- [12] WANG Z, ZHENG H, HAO H Q. Research progress of Ermiao San in treatment of rheumatoid arthritis[J]. World J Integr Tradit West Med(世界中西医结合杂志), 2019, 14(4): 590-592.
- [13] MENG X Y, WANG Y L. A study on the disorders relevant with "Wang Bi" in the ancient and modern literatures[J]. World J Integr Tradit West Med(世界中西医结合杂志), 2016, 11(6): 755-757, 777.
- [14] 王伟钢, 张洪春. 尪痹病名及其证治规律的研究[C]//中华中医药学会. 第十二届全国中医风湿病学术研讨会专辑, 2008: 219-223.
- [15] WANG Z Q, GONG C X, LI Z B. Research progress on mechanism of active components of traditional Chinese medicine in treating rheumatoid arthritis based on signaling pathway[J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2019, 25(8): 226-234.
- [16] PANG Y Z, LUO Z H, TANG Q Q, et al. Chinese medicine pathogenesis syndrome element of rheumatoid arthritis: discussion on Bi-syndrome pathological factors[J]. J Tradit Chin Med(中医杂志), 2018, 59(5): 390-393.
- [17] HE J M, LIU G Y, LIN H X, et al. Composition of Danggui Niantong Decoction in the treatment of rheumatoid arthritis based on the theory of collateral disease[J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med(北京中医药大学学报), 2021(10): 889-893.
- [18] CHEN W J, GONG X, LIU W X, et al. Biological connotation of four traditional Chinese medicine syndromes of rheumatoid arthritis based on "disease-syndrome-symptom" association network[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2022, 47(3): 796-806.
- [19] MA W K, YAO X M, ZHOU J, et al. Clinical analysis on TCM diagnosis and treatment scheme of rheumatoid arthritis[J]. China J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志), 2016, 31(1): 336-338.
- [20] BIAN B C R, PU Q C R, CHEN W W, et al. Tibetan medicine's understanding of Yellow Water Disease and its diagnosis and treatment ideas[J]. Asia-Pacific Tradit Med(亚太传统医药), 2019, 15(2): 26-27.
- [21] 申森新, 童晓鹏, 杨双双, 等. 藏医关节型黄水病浅析[J]. 西藏医药, 2021, 42(3): 148-150.
- [22] GE Z J, NI M C R. The research progress with characteristic therapy of Tibetan medicine in Grum Bu Disease(rheumatoid arthritis)[J]. Asia-Pacific Tradit Med(亚太传统医药), 2021, 17(11): 27-29.
- [23] 董鑫鹏, 翟耘浩, 陈广洁. 外泌体在类风湿关节炎发病机制和诊疗中的作用[J]. 现代免疫学, 2021, 41(6): 515-519.
- [24] LI C C, ZHANG L Q, LI W J, et al. Exploring the effect and mechanism of Baihu-Guizhi Decoction on rheumatoid arthritis with hot syndrome from the angiogenesis regulatory network mediated by VEGE/VEGFR2/PI3K/AKT signaling pathway[J]. Acta Pharma Sinica(药学学报), 2021, 285(5): 1-19.
- [25] LI Z G, ZHANG F C, BAO C D. Rheumatoid Arthritis[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2009.
- [26] HU X M, ZONG Y, YU S S, et al. Research progress and trends in rheumatoid arthritis therapeutic drugs[J]. Chin J New

- Drugs(中国新药杂志), 2017, 26(1): 36-43.
- [27] LANCHBURY J S, PANAYI G S. Genetics of RA: The HLA shared epitope hypothesis and its implications[J]. Br J Rheumatol, 1991, 30(Suppl 2): 6-9.
 - [28] BAUER M E. Accelerated immunosenescence in rheumatoid arthritis: Impact on clinical progression[J]. Immun Ageing, 2020(17): 6.
 - [29] HOGBOOM C. Peptide motif analysis predicts alphaviruses as triggers for rheumatoid arthritis[J]. Mol Immunol, 2015, 68(2 Pt B): 465-475.
 - [30] MARUOTTI N, CANTATORE F P, RIBATTI D. Putative effects of potentially anti-angiogenic drugs in rheumatic diseases[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2014, 70(2): 135-140.
 - [31] LIN C S, LI N, JIANG Y B, et al. Research progress on integrative Chinese and western medicine for rheumatoid arthritis[J]. China J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志), 2017, 32(11): 5020-5023.
 - [32] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志-第四十二卷, 第一分册[M]. 北京: 科学出版社, 1993.
 - [33] 帝玛尔·丹增彭措. 晶珠本草[M]. 马世林等译注. 上海: 上海科学技术出版社, 1986.
 - [34] 马世林, 王振华. 月王药诊[M]. 毛继祖译注. 兰州: 甘肃民族出版社, 1993.
 - [35] 宇妥·元丹贡布. 四部医典[M]. 马世林等译注. 上海: 上海科学技术出版社, 1987.
 - [36] 四川中药志协作编写组. 四川中药志[M]. 成都: 四川人民出版社, 1979.
 - [37] CUI Z H, QIN S S, ZANG E H, et al. Traditional uses, phytochemistry, pharmacology and toxicology of *Lamiophlomis rotata* (Benth.) Kudo: A review[J]. RSC Adv, 2020, 10(19): 11463-11474.
 - [38] LI Y, LI F, ZHENG T T, et al. *Lamiophlomis herba*: A comprehensive overview of its chemical constituents, pharmacology, clinical applications, and quality control[J]. Biomed Pharmacother, 2021(144): 112299.
 - [39] HAN Z Z, HAN X R, ZHU L Q, et al. Study on quality standard of Guanjiakang capsules[J]. J Shandong Univ Tradit Chin Med(山东中医药大学学报), 2018, 42(1): 78-82.
 - [40] ZHAN J Z. Study on quality control of Qili Zhitong paste[D]. Xiangtan: Xiangtan University, 2009.
 - [41] 高俊峰. 独一味胶囊治疗膝关节滑膜炎120例[J]. 中国中医药信息杂志, 2002(7): 41.
 - [42] WANG L J, WANG Y, YANG J, et al. Experimental study of *Lamiophlomis rotata* preventing and treatment function on rat adjuvant arthritis[J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med(中国中医基础医学杂志), 2013, 19(7): 763-766.
 - [43] JIANG Y B, ZHONG M, LONG F, et al. Network pharmacology-based prediction of active ingredients and mechanisms of *Lamiophlomis rotata* (Benth.) Kudo against rheumatoid arthritis[J]. Front Pharmacol, 2019(10): 1435.
 - [44] ZHANG Y F, CHEN R X, YUAN M H, et al. Study on effects and active ingredients of Tibetan medicine *Lamiophlomis rotata* against rheumatoid arthritis[J]. China Pharm(中国药房), 2021, 32(5): 578-583.
 - [45] CHAI K X, CHEN H X, HUA Q C. The inhibitory effects of alcoholic extract of *Radix gentianae macrophyllae* and *Lamiophlomis rotata* Kudo on the secretion of TNF- α , IL-1 β and MIF secreted from PBMCs in patients with RA[J]. J High Alt Med(高原医学杂志), 2016, 26(4): 21-26.
 - [46] 张泉龙, 马晓花, 邱建国, 等. 独一味总环烯醚萜苷胶囊的主要药效学及急性毒性[J]. 中成药, 2018, 40(9): 2048-2051.
 - [47] ZHAO X H, JIANG S R, DONG Q, et al. Anti-rheumatoid arthritis effects of iridoid glucosides from *Lamiophlomis rotata* (Benth.) Kudo on adjuvant-induced arthritis in rats by OPG/RANKL/NF- κ B signaling pathways[J]. J Ethnopharmacol, 2021(266): 113402.
 - [48] LI Q L, HU S Q, HUANG L C, et al. Evaluating the therapeutic mechanisms of selected active compounds in *Cornus officinalis* and *Paeonia lactiflora* in rheumatoid arthritis via network pharmacology analysis[J]. Front Pharmacol, 2021(12): 648037.
 - [49] HOU Y N, WU J C, HUANG Q, et al. Luteolin inhibits proliferation and affects the function of stimulated rat synovial fibroblasts[J]. Cell Biol Int, 2009, 33(2): 135-147.
 - [50] ZHAO J Y, CHEN B, PENG X D, et al. Quercetin suppresses migration and invasion by targeting miR-146a/GATA6 axis in fibroblast-like synoviocytes of rheumatoid arthritis[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2020, 42(3): 221-227.
 - [51] LEE J H, ZHOU H Y, CHO S Y, et al. Anti-inflammatory mechanisms of apigenin: Inhibition of cyclooxygenase-2 expression, adhesion of monocytes to human umbilical vein endothelial cells, and expression of cellular adhesion molecules[J]. Arch Pharm Res, 2007, 30(10): 1318-1327.
 - [52] OSTRAKHOVITCH E A, AFANAS'EV I B. Oxidative stress in rheumatoid arthritis leukocytes: Suppression by rutin and other antioxidants and chelators[J]. Biochem Pharmacol, 2001, 62(6): 743-746.
 - [53] CHEN W P, YANG Z G, HU P F, et al. Acacetin inhibits expression of matrix metalloproteinases via a MAPK-dependent mechanism in fibroblast-like synoviocytes[J]. J Cell Mol Med, 2015, 19(8): 1910-1915.
 - [54] SUN Y W, BAO Y, YU H, et al. Anti-rheumatoid arthritis effects of flavonoids from *Daphne genkwa*[J]. Int Immunopharmacol, 2020(83): 106384.
 - [55] WANG X W, ZHONG W. Isorhamnetin attenuates collagen-induced arthritis via modulating cytokines and oxidative stress in mice[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(9): 16536-16542.
 - [56] LIU Z Q. Applied Pharmacokinetics in Chinese Medicines[M]. Beijing: Science Press, 2021.
 - [57] LOU L X, LIU Y J, ZHOU J W, et al. Chlorogenic acid and luteolin synergistically inhibit the proliferation of interleukin-1 β -induced fibroblast-like synoviocytes through regulating the activation of NF- κ B and JAK/STAT-signaling pathways[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2015, 37(6): 499-507.
 - [58] LIU Y, LV B Q, WU Y M, et al. Inhibitory effect of luteolin on activation of NLRP3 inflammatory corpuscle and protection of joint bone in rheumatoid arthritis rats[J]. China J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志), 2021, 36(1): 863-868.

- 513-516.
- [59] CHOI E M, LEE Y S. Luteolin suppresses IL-1 β -induced cytokines and MMPs production via p38 MAPK, JNK, NF- κ B and AP-1 activation in human synovial sarcoma cell line, SW982[J]. Food Chem Toxicol, 2010, 48(10): 2607-2611.
- [60] SHI F C, ZHOU D, JI Z Q, et al. Anti-arthritis activity of luteolin in Freund's complete adjuvant-induced arthritis in rats by suppressing P2X4 pathway[J]. Chem Biol Interact, 2015(226): 82-87.
- [61] KANG O H, CHOI J G, LEE J H, et al. Luteolin isolated from the flowers of *Lonicera japonica* suppresses inflammatory mediator release by blocking NF- κ B and MAPKs activation pathways in HMC-1 cells[J]. Molecules, 2010, 15(1): 385-398.
- [62] IMPELLIZZERI D, ESPOSITO E, DI PAOLA R, et al. Palmitoylethanolamide and luteolin ameliorate development of arthritis caused by injection of collagen type II in mice[J]. Arthritis Res Ther, 2013, 15(6): R192.
- [63] ZHANG Q, LIU J, ZHANG M M, et al. Apoptosis induction of fibroblast-like synoviocytes is an important molecular-mechanism for herbal medicine along with its active components in treating rheumatoid arthritis[J]. Biomolecules, 2019, 9(12): 795.
- [64] YANG L, GUO J, NIU J Y. Suppression of malignant signaling and behavior of fibroblast-like synoviocytes from rheumatoid arthritis by interleukin 6 receptor mimotope[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2019, 36(10): 1212-1217.
- [65] SMITH M D, WEEDON H, PAPANGELIS V, et al. Apoptosis in the rheumatoid arthritis synovial membrane: Modulation by disease-modifying anti-rheumatic drug treatment[J]. Rheumatology (Oxford), 2010, 49(5): 862-875.
- [66] JI Y Y, GONG G Q. Progress in molecular mechanism of PI3K/Akt/mTOR pathway in inflammation related diseases[J]. J Pharm Res(药学研究), 2018, 37(4): 226-229.
- [67] HUANG X L, CUI G, ZHOU K Y. Correlation of PI3K-Akt signal pathway to apoptosis of tumor cells[J]. Chin J Cancer(癌症), 2008(3): 331-336.
- [68] WU X D, LONG L, LIU J, et al. Gambogic acid suppresses inflammation in rheumatoid arthritis rats via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(5): 7112-7118.
- [69] FENG L, ZHANG M H, GU J, et al. Innovation and practice of component structure theory on material basis of traditional Chinese medicine prescriptions[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2013, 38(21): 3603-3607.

收稿日期: 2022-04-01

(本文责编: 李艳芳)