

中药双向调控细胞凋亡防治类风湿关节炎的研究进展*

周元姣,梅文亚,姜苏华,邓 婷,刘湘丹,刘芙蓉
(湖南中医药大学药学院,湖南 长沙 410208)

[摘要] 总结了细胞凋亡在类风湿关节炎(RA)滑膜增生与骨破坏中的关键作用,重点阐述了新兴信号通路(cGAS/STING、YAP/TAZ、AMPK/mTOR/ULK-1等)及成纤维样滑膜细胞(FLS)、软骨细胞凋亡在RA中的调控作用。系统梳理了近年来中药活性成分、中药复方及中成药通过双向调控FLS和软骨细胞凋亡,从而治疗RA的研究进展,旨在为中医药防治RA及相关药物研发提供理论依据。

[关键词] 类风湿关节炎;中药;细胞凋亡;成纤维样滑膜细胞;软骨细胞;综述

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号]

DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.20260313.001

Research Progress on Chinese Herbal Medicine in Preventing and Treating Rheumatoid Arthritis through Bidirectional Regulation of Apoptosis

ZHOU Yuanjiao, MEI Wenyua, JIANG Suhua, DENG Ting, LIU Xiangdan, LIU Xiaorong

(School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha Hunan 410208, China)

[Abstract] This article summarizes the pivotal role of apoptosis in synovial hyperplasia and bone destruction in rheumatoid arthritis (RA), with a focus on the regulatory functions of emerging signaling pathways (cGAS/STING, YAP/TAZ, AMPK/mTOR/ULK-1, etc.) and the apoptosis of fibroblast-like synovial cells (FLS) and chondrocytes in RA. It systematically reviews recent research progress on the therapeutic effects of active components in traditional Chinese medicine (TCM), TCM compound prescriptions, and Chinese patent medicines in treating RA by bidirectionally regulating FLS and chondrocyte apoptosis. The aim is to provide a theoretical basis for the prevention and treatment of RA with TCM and the development of related drugs.

[Keywords] rheumatoid arthritis; traditional Chinese medicine; apoptosis; fibroblast-like synovial cells; chondrocytes; review

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性炎症疾病之一,其主要病理特征为滑膜组织慢性炎症、衬里层增生及新生血管形成,最终导致进行性软骨破坏与骨侵蚀,全球患病率约0.5%,其中女性发病率显著高于男性^[1-2]。细胞凋亡是一种受多种基因调节控制的细胞程序性死亡过程。B细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)作为一种抗凋亡蛋白,在抑制细胞凋亡过程中发挥重要作用。半胱天冬酶(cysteinyln

aspartate specific proteinase, Caspase)-3作为Bcl-2与Bcl-2相关X蛋白(Bcl2-associated X protein, Bax)下游的凋亡执行者,可直接导致细胞凋亡^[3]。成纤维样滑膜细胞(fibroblast-like synoviocytes, FLS)和关节软骨细胞是RA的主要效应细胞,具有异常增殖和凋亡的特征,促进滑膜细胞凋亡、抑制软骨细胞凋亡是预防滑膜增生、治疗RA的重要途径^[4]。中药凭借其独特治疗优势,在RA治疗中已展现出显著的疗效和良好的安全

*基金项目:湖南省自然科学基金项目(2022JJ80086、2023JJ60342);湖南省卫健委科学研究项目(D202302078705);湖南省教育厅科学研究项目(23B0385);湖南省大学生创新创业训练计划项目(2022-5313);湖南省中医药管理局科研计划项目(A2024002, B2023150);湖南中医药大学2023本科科研创新基金项目(2023BK101);湖南中医药大学校级重点科研项目(2023-27);湖南中医药大学青苗计划(校行人字[2017]25号);湖南中医药大学重点学科中药学科(校行发规字[2023]2号);2020年湖南省一流本科专业建设点(湘教通[2020]248号);中药资源与开发;2021年国家一流本科专业建设点(教高厅函[2021]7号)

通信作者:刘芙蓉,女,副教授,研究方向为中药资源与药效物质分析

性^[5]。如:中药活性成分可调控凋亡信号通路中的关键效应因子达到治疗RA的目的;复方制剂具有祛风除湿、通络止痛、疏通瘀滞、强筋健骨等功效,能够多环节干预细胞凋亡途径等重要病理过程。基于此,笔者综述了细胞凋亡在RA发生发展中的机制,以及中药活性成分、复方及中成药干预RA细胞凋亡的作用,旨在为中医药防治RA及RA药物研发提供新的理论依据。

1 细胞凋亡的概述

细胞凋亡是一种主动的、内在程序化的细胞死亡形式,在维持组织稳态方面具有重要作用^[6],其包括内源性和外源性两条凋亡途径。内源性凋亡途径由线粒体受到损伤被激活,细胞色素c(cytochrome c, Cyt c)从线粒体膜间腔释放至细胞质,与凋亡蛋白酶激活因子-1(apoptotic protease-activating factor 1, Apaf-1)和Caspase-9前体形成凋亡体激活Caspase-9,活化的Caspase-9通过切割并激活Caspase-3前体生成Caspase-3导致细胞凋亡^[7]。外源性凋亡途径则由肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)配体与细胞表面的死亡受体结合后激活,诱导受体寡聚化并募集激活Caspase-8, Caspase-8激活下游效应Caspase-3,引起Caspase的级联反应导致细胞凋亡^[8]。此外, Caspase-8通过剪切Bcl-2同源结构域3(Bcl-2 homology 3, BH3)凋亡激动剂(BH3-interacting domain death agonist, Bid),生成去除N末端后截短片断(truncated Bid, tBid), tBid转移至线粒体与Bcl-2家族促凋亡效应蛋白Bax/Bcl-2拮抗因子(Bcl-2 homologous antagonist/killer, Bak)形成膜孔道,促进Cyt c释放激活凋亡^[9]。

2 RA细胞凋亡关键信号通路及其交互串扰

RA细胞凋亡涉及众多关键信号通路,如促炎细胞因子产生和作用的通路:Janus酪氨酸蛋白激酶/信号转导及转录激活因子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)、核转录因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)、环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶/干扰素基因刺激因子(cyclic GMP-AMP synthase/stimulator of interferon genes signaling pathway, cGAS/STING)等;促进滑膜侵袭与细胞异常存活的通路:磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphoinositide 3-kinase/Protein kinase B, PI3K/Akt)、Yes相关蛋白/含PDZ结合基序的转录共激活因子(Yes-associated protein/Transcriptional coactivator with PDZ-binding motif, YAP/TAZ)等;与细胞代谢及自噬相关的通路:单磷酸腺苷活化蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白/Unc-51样激酶1(AMP-activated protein kinase/mechanistic target of rapamycin/Unc-51 like autophagy activating kinase 1, AMPK/mTOR/ULK-1)。近年来,对于PI3K/Akt、JAK/STAT、NF- κ B及MAPK等信号通路已构建起经典的理论框架,其作用机制研究相对全面。随着研究的深入, cGAS/STING、YAP/TAZ及AMPK/mTOR/ULK-1等信号通路已成为新兴的研究焦点,为揭示RA细胞凋亡的新机制提供了前沿视角。

2.1 cGAS/STING信号通路 cGAS/STING信号通路是一条经

典免疫炎症途径,能够调控细胞衰老、自噬以及细胞凋亡等生物学过程^[10],在调控RA滑膜组织的侵袭性行为中发挥着关键作用。STING能够促进软骨细胞衰老和凋亡。研究表明, RA滑膜细胞中脂肪量和肥胖相关蛋白(fat mass and obesity-associated protein, FTO)表达上调可抑制细胞凋亡, FTO和胞苷/尿苷单磷酸激酶2(cytidine/uridine monophosphate kinase 2, CMPK2)构成的脂肪量和肥胖相关蛋白-胞苷/尿苷单磷酸激酶2(fat mass and obesity-associated protein-Cytidine/uridine monophosphate kinase 2, FTO-CMPK2)通路能够通过介导cGAS/STING信号轴调控滑膜炎,进而影响软骨细胞稳态^[11]。

2.2 YAP/TAZ信号通路 YAP/TAZ信号通路参与器官发育、组织再生及细胞凋亡的调控过程,且YAP与TAZ的表达在类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞(rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes, RA-FLS)中显著上调^[12]。YAP/TAZ在FLS中具有转录活性,能够通过增强滑膜细胞的侵袭表型与炎症反应来影响RA严重程度。细胞核内YAP的过表达可导致FLS在TNF- α 和白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 刺激下上调基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-1与MMP-13表达,且YAP表达增加能促进滑膜成纤维细胞的侵袭能力,加重滑膜炎的严重程度^[13]。研究表明,抑制YAP/TAZ转录活性能够促进RA-FLS细胞凋亡,抑制其增殖、侵袭能力以及减轻炎症反应^[14]。此外,抑制YAP表达可延缓软骨退变、减少软骨细胞凋亡^[15]。

2.3 AMPK/mTOR/ULK-1信号通路 异常的AMPK和mTOR激酶在RA发病机制中起关键作用^[16]。AMPK的激活可抑制mTOR活性,而ULK1作为丝氨酸/苏氨酸激酶是自噬启动的关键调控因子, AMPK通过磷酸化激活ULK1启动自噬进程, mTOR则通过降低ULK1磷酸化抑制自噬。此外, mTOR也能影响细胞凋亡。AMPK/mTOR/ULK-1通路是一个复杂的网络,能够调节细胞凋亡、能量平衡和细胞生长。研究表明,调控AMPK/mTOR/ULK-1信号通路可诱导RA-FLS发生凋亡和自噬^[17]。

2.4 信号通路间的交互串扰 PI3K/Akt、JAK/STAT、NF- κ B、MAPK、cGAS/STING、YAP/TAZ和AMPK/mTOR/ULK-1信号通路均能调控RA细胞凋亡,这些信号通路之间交互串扰形成了应该复杂的信号网络,共同参与RA的病理进程。研究表明, Akt信号传导能够磷酸化核因子 κ B抑制蛋白激酶 α (inhibitor of nuclear factor kappa B kinase subunit alpha, IKK α)以激活NF- κ B信号通路,而NF- κ B通过转录上调PI3K催化亚基从而进一步增强PI3K信号强度,使PI3K/Akt与NF- κ B通路之间形成一个相互驱动的正反馈循环。JAK2能够通过磷酸化核因子 κ B抑制蛋白激酶 β (IKK β)增强NF- κ B核转位, NF- κ B又通过转录升高JAK2的表达与JAK/STAT信号通路形成正反馈环路,加剧滑膜炎的级联反应^[18]。STAT3通过与PI3K的p85调节亚基相互作用,激活PI3K/Akt信号通路^[19]。此外, JAK2/STAT3是MAPK的上游途径, JAK抑制剂能够显著抑制MAPK通路的关键蛋白^[20],而MAPK信号通路又是NF- κ B的上游激活信号,能够诱导滑膜细胞胞质NF- κ B磷酸化,并且抑制PI3K和Akt的表

达从而抑制MAPK的mRNA水平^[21]。cGAS/STING能够激活NF-κB信号级联反应^[22]，而STING通过TANK结合激酶1与SAV1(TANK-binding kinase 1-Salvador homolog1, TBK1-SAV1)相互作用能够调控Hippo/YAP信号，激活YAP入核影响下游靶基因转录^[23]，STING缺乏亦可通过抑制缺氧诱导因子-1α(hypoxia-inducible factor-1α, HIF-1α)通路活性，增强AMPK活化^[24]。在YAP/TAZ和NF-κB信号通路中，RAS相关结构域蛋白2A基因(Ras association domain family member 2, RASSF2)和哺乳动物Ste20样激酶2(mammalian sterile 20-like kinase 2, MST2)分别抑制NF-κB抑制蛋白激酶(IκB kinase, IKK)和NF-κB抑制蛋白α(NF-κB inhibitor α, IκBα)的活性，阻断了NF-κB信号通路；在YAP/TAZ和MAPK信号通路中，YAP/TAZ/TEA转录因子(TEA domain transcription factor, TEAD)则能够分别激活细胞外信号调节激酶(Extracellular signal-regulated kinase, ERK)、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)、p38-MAPK和激活蛋白-1(Activator protein 1, AP-1)^[25]。AMPK可通过调节NF-κB的转录，介导炎症损伤。在关节软骨细胞中，AMPK被异常激活后促进mTOR、PI3K减少细胞凋亡^[26]。由此可见，这些信号通路间形成了一个复杂的交互网络，揭示了RA病理机制的复杂性。(见图1)

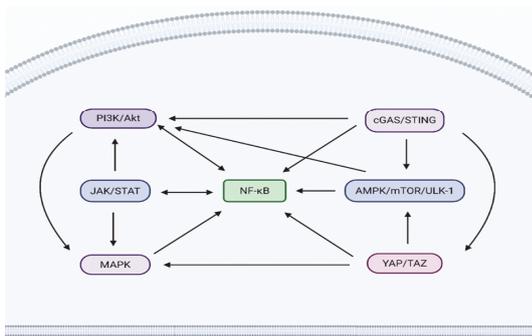


图1 信号通路间的交互串扰

3 细胞凋亡参与RA的发病机制

3.1 细胞凋亡与RA滑膜增生 RA滑膜是一层由软组织形成的薄膜，主要由巨噬细胞样细胞(macrophage-like cells, MLCs)、T淋巴细胞、骨髓细胞和FLS组成^[4]。FLS的正常功能是通过产生细胞外基质成分和滑液(synovial fluid, SF)来维持关节的稳态，从而润滑和滋养软骨表面。但在RA中，FLS表现出肿瘤生长特征，通过分泌促炎细胞因子和基质降解酶参与关节破坏，其高度活化表现为异常增殖、抗凋亡，导致滑膜增生^[27]。

3.1.1 非编码RNA调控FLS凋亡参与RA滑膜增生 非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)能够通过调控FLS的凋亡参与RA疾病进展。WANG Y J等^[28]研究表明微小RNA-483-3p(microRNA-483-3p, miR-483-3p)在RA患者滑膜组织中表达上调，其通过直接靶向胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)的3'非翻译区(3' untranslated region, 3'UTR)，抑制IGF-1的表达，进而阻断促凋亡信号通路，增强FLS的存活能力。SUN L等^[29-30]发现在RA患者滑膜组织中长链非编码RNA-AL928768.3(long non-coding RNA AL928768.3, lnc-

AL928768.3)的表达水平与患者的炎症指标和疾病活动评分呈正相关。进一步研究表明，lnc-AL928768.3可以通过激活淋巴毒素β(Lymphotoxin Beta, LTB)介导的NF-κB信号通路，促进RA-FLS的增殖、侵袭和炎症，同时抑制RA-FLS的凋亡。

3.1.2 炎症介质调控FLS凋亡参与RA滑膜增生 炎症介质能够抑制RA-FLS的凋亡，导致滑膜增厚。LEE S Y等^[31]研究发现IL-17能上调抗凋亡蛋白Bcl-2的表达，抑制促凋亡蛋白Bax的表达。而活化的磷酸化STAT3与Bcl-2在细胞核内存在明显共定位，表明IL-17通过激活STAT3通路抑制RA-FLS细胞凋亡。混合谱系白血病3(mixed-lineage leukemia 3, MLL3)通过介导组蛋白H3第4位赖氨酸三甲甲基化(histone H3 lysine 4 trimethylation, H3K4me3)在RA中高表达。FAN W Q等^[32]研究发现RA-FLS中的MLL3通过增加趋化因子配体2(C-C motif chemokine ligand 2, CCL2)启动子区的H3K4me3修饰，激活NF-κB通路，促进CCL2的转录，促进炎症因子TNF-α、IL-1β、IL-8的分泌，进而抑制RA-FLS的凋亡。

3.1.3 自身抗原驱动的凋亡抵抗参与RA滑膜增生 瓜氨酸化纤连蛋白(citrullinated fibronectin, cFn)和葡萄糖-6-磷酸异构酶(glucose-6-phosphate isomerase, GPI)均为RA自身抗原。FAN L Y等^[33-34]研究发现cFn能够促进FLS中炎症因子TNF-α和IL-1的分泌，且76.1%的RA患者血清和滑液(synovial fluid, SF)中GPI浓度升高。基于此，ZONG M等^[35]探讨了GPI在RA-FLS中的作用机制，结果发现GPI是FLS的自分泌因子，并且通过激活细胞外信号调节激酶/细胞周期蛋白D1(Extracellular signal-regulated kinase/Cyclin D1, ERK/Cyclin D1)信号通路，增强G1/S过渡，抑制FLS凋亡，增加FLS分泌促炎细胞因子，促进RA滑膜增生。(见图2)

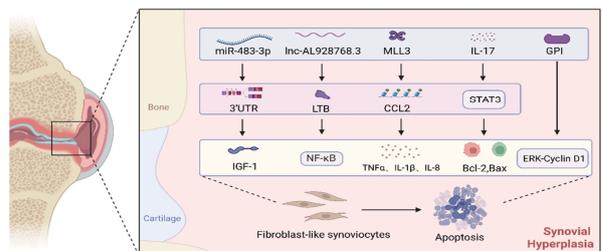


图2 细胞凋亡参与RA滑膜增生发病机制

3.2 细胞凋亡与RA骨破坏 骨破坏会诱发严重的全身性骨质流失和骨质疏松症，增加脆性骨折的风险。RA炎症中产生的促炎细胞因子会影响软骨细胞的分解代谢，引起软骨细胞过度凋亡，骨组织稳态被打破，软骨细胞促进软骨内破骨细胞(osteoclasts, OCs)的形成，破骨细胞活性增加驱动关节软骨基质病理性降解，导致关节损伤^[36]。IL-6、IL-17等炎症因子能够激活软骨细胞凋亡途径，上调裂解的Caspase-3(cleaved Caspase-3)、Bax，促进软骨细胞凋亡发生，破坏关节结构^[37]。微小RNA(microRNA, miRNA)可调控关节软骨细胞凋亡、炎症反应和细胞外基质代谢。据报道，miR-27a和miR-214-3p均可通过调控PI3K/Akt影响关节软骨细胞的自噬和凋亡^[38]。此外，长链非编码RNA-RMRP(long non-coding RNA-RMRP, lncRNA-RMRP)表达下调，早期凋亡和总凋亡率均显著下降，

Caspase-3活性显著下降,软骨细胞凋亡增加,会加重了骨关节炎病情进展^[39]。FLS能够通过分泌特定小细胞外囊泡-miR-NA-15-29148(small extracellular vesicle-derived microR-NA-15-29148,sEV-miRNA-15-29148)促进软骨细胞凋亡^[40]。RA特异性成纤维样滑膜细胞来源的外泌体(exosomes derived from RA-specific fibroblast-like synoviocytes, RA-FLSs-exo)在RA发病机制有着重要作用。LI G等^[41]研究发现,源自RA-FLS的外泌体环状RNA FTO(exosomal circFTO,circFTO)可促进软骨细胞凋亡,并抑制其增殖与迁移活动,加重了RA的恶化。(见图3)

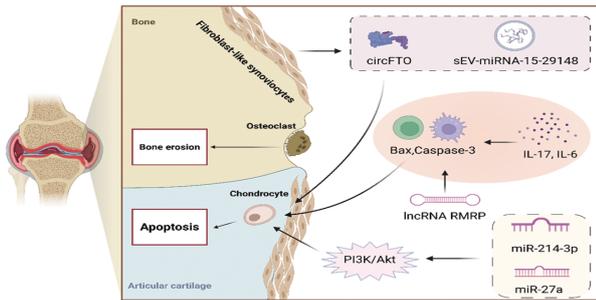


图3 细胞凋亡参与RA骨破坏发病机制

4 中药通过调控细胞凋亡治疗RA

4.1 中药单体 甜橙黄酮能够抑制cGAS/STING信号通路减少软骨细胞的凋亡,发挥抗RA的作用^[37]。柚皮苷能够通过PI3K/Akt、MAPK/ERK和JAK/STAT3信号通路促进RA-FLS细胞凋亡,增加Caspase-3的活化,抑制Bcl-2的表达,减轻RA炎症^[4,42]。其他中药单体调控细胞凋亡治疗RA作用机制见表1。

4.2 中药复方 坤痹消方能通过抑制PI3K/Akt通路的激活诱导滑膜细胞凋亡,抑制滑膜增生,减轻软骨损伤及骨破坏^[55]。四仙逐痹汤可以抑制MH7A细胞中PI3K/Akt/FASN通路的激活,促进细胞凋亡^[56]。其他中药复方调控细胞凋亡治疗RA作用机制见表2。

4.3 中成药 祛寒逐风合剂能够通过调控NDRG2/JAK2/STAT3信号通路影响RA-FLS增殖和凋亡^[60]。桂昆风湿合剂能够降低JAK2/STAT3通路的激活进而诱导FLS凋亡,并使FLS促凋亡蛋白Bax和cleaved Caspase-3表达升高,抗凋亡蛋白Bcl-2表达降低^[61]。其他中成药调控细胞凋亡治疗RA作用机制见表3。

综上所述,中药单体通过调控细胞凋亡治疗RA的研究主要集中在多酚类化合物,且此类成分在清热、解毒、祛湿类中

表1 中药单体调控细胞凋亡治疗RA作用机制

中药单体	中药	功效	体内(外)模型	作用机制	相关信号通路	文献
甜橙黄酮	猫须草	清热除湿,排石利水	CFA大鼠	抑制 cleaved Caspase-3、IL-6、IL-17 水平及 Bax 表达,减少软骨细胞凋亡	cGAS-STING	[37]
柚皮苷	化橘红	理气宽中,燥湿化痰	RA-FLS细胞	活化Caspase-3,抑制Bcl-2表达,减轻RA炎症	PI3K/Akt、MAPK/ERK、JAK/STAT3	[4,42]
山柰酚	黄芩	清热燥湿,泻火解毒	RA-FLS细胞	升高Caspase-3和TNFR1的表达诱导RA-FLS细胞凋亡	-	[43]
淫羊藿苷	淫羊藿	补肾阳,强筋骨,祛风湿	踝关节滑膜组织	抑制 NLRP3 炎症小体,促进 cleaved Caspase-3、Bax和cleaved Caspase-9 的表达,促进 RA-FLS 细胞凋亡		[44]
丹酚酸B	丹参	活血祛瘀,通经止痛	MH7A细胞	升高Caspase-3的mRNA表达,促进RA-FLS细胞凋亡		[45]
木犀草苷	金银花	清热解毒,疏散风热	RA-FLS细胞	升高 cleaved Caspase-3、HO-1 和 Bax 的表达,促进 RA-FLS 细胞凋亡	IKK β /NF- κ B	[46]
异甘草素	甘草	清热解毒,缓急止痛,调和诸药	人源软骨细胞、Sprague-Dawley大鼠	上调RA模型大鼠膝关节软骨中Nrf2的表达	Nrf2/HO-1	[47]
梓醇	地黄	清热生津,凉血,止血	CIA模型的关节软骨组织	降低 cleaved Caspase-3、MMP-3、MMP-13、NLRP3 的表达	AMPK/NLRP3	[48]
蓝萼甲素	蓝萼香茶菜	-	TNF- α 诱导的RA-FLS细胞	升高Caspase-3、Bax、cleaved-PARP的表达,促进RA-FLS细胞凋亡	STAT3	[49]
7-羟基香豆素	独活	祛风除湿,通痹止痛	MH7A细胞	升高 cleaved Caspase-3 和 Bax 的表达,促进滑膜细胞凋亡	Wnt/ β -Catenin	[50]
苦参碱	苦参	清热燥湿,杀虫,利尿	CIA 大鼠	升高Caspase-3和Bax表达,促进FLS细胞凋亡	TLR4/NF- κ B	[51]
荷叶碱	荷叶	清暑化湿,凉血止血	MH7A细胞	升高 cleaved Caspase-3 和 Bax 的表达,促进滑膜细胞凋亡		[52]
青藤碱	青风藤	祛风湿,通经络	RA-FLS细胞	升高 cleaved Caspase-3 和 Bax 的表达,诱导 RA-FLS 细胞凋亡		[53]
白屈菜红碱	白屈菜	-	HFLS-RA 和 HFLS-正常细胞	增加 Caspase-3 的活化,提高 Bax/Bcl-2、cleaved-PARP 的表达	AMPK/mTOR/ULK-1	[54]
紫草素	紫草	清热凉血,活血解毒	MH7A细胞	升高 cleaved Caspase-3 和 cleaved-PARP 表达,诱导 RA-FLS 细胞凋亡	AMPK/mTOR/ULK-1	[16]

药中分布广泛;而复方及中成药则体现了“祛邪”与“扶正”相结合的配伍思想,通过祛风散寒、温经通痹与益气养血、扶助正气标本兼顾的策略,有效改善RA关节肿胀疼痛的症状。在作用机制层面,中药单体、复方及中成药均可调控多种信号通路诱导RA-FLS细胞凋亡、抑制软骨细胞凋亡,其中以PI3K/Akt、JAK/STAT信号通路最为常见,可抑制滑膜增生、缓解RA骨破坏,从而治疗RA。

5 讨 论

RA的治疗目前仍以控制滑膜增生和延缓关节破坏为主,其发病机制比较复杂,涉及多信号通路、多靶点的相互作用,尚无法完全治愈。因此,寻找安全有效的治疗策略仍是当前研究的重点。细胞凋亡能够通过级联放大效应引发氧化应激炎症反应,诱导多细胞因子参与滑膜炎症、滑膜增生和骨破坏。深入揭示细胞凋亡的分子调控机制对于阐明RA的发病机制和开发新型靶向治疗药物至关重要。目前RA的临床治疗主要依赖于非甾体抗炎药、疾病修饰抗风湿药和生物制剂等,虽然一定程度上缓解症状并延缓疾病进展,但仍存在不良反应和疗效的个体差异性。中药凭借其多活性组分、多通路调

控等独特优势,以及广泛药理作用和较低毒副反应等特点,在RA治疗中不仅可诱导RA-FLS凋亡,还能抑制软骨细胞的凋亡,发挥双向调控与协同恢复关节稳态的作用。笔者系统总结了细胞凋亡的关键信号通路及细胞凋亡参与RA的发病机制,梳理了近年来中药单体、提取物、复方及中成药通过协同调控PI3K/Akt、JAK/STAT、NF- κ B、MAPK、cGAS/STING、YAP/TAZ和AMPK/mTOR/ULK-1等信号通路来双向调节RA-FLS和软骨细胞凋亡改善RA的作用。

尽管中药在调控RA细胞凋亡方面具有显著优势,但现有研究仍存在一定局限性,可归纳为以下6个方面:(1)当前研究多集中在RA-FLS的凋亡机制,对于软骨细胞的凋亡机制研究甚少,且不同通路间复杂的交互串扰机制阐释缺乏深度以及系统性;(2)细胞凋亡调控研究长期遵循“单靶点”模式,尚未深入探究某条信号通路协同调控FLS与软骨细胞乃至其他关键细胞的凋亡过程;(3)聚焦于单体的研究远多于复方和中成药,难以体现中医药“整体观念”的辨证思想;(4)多数研究基于细胞和动物模型,临床循证医学证据相对薄弱;(5)中药复方成分复杂,其发挥协同作用的精确药效物质基

表2 中药复方调控细胞凋亡治疗 RA 作用机制

中药复方	方药组成	功效	体内(外)模型	作用机制	相关信号通路	文献
坤痹消方	金银花、玄参、当归、白芍、生地黄、川芎、黄芪、山慈菇、薏苡仁、蜈蚣、鹿衔草、豨莶草、甘草	清热解毒,养血通脉	TNF- α 诱导的MH7A细胞	升高 cleaved Caspase-3、Bax 的表达,诱导滑膜细胞凋亡	PI3K/Akt	[55]
四仙逐痹汤	仙茅、淫羊藿、威灵仙、仙鹤草、白芍、甘草、全蝎、蜈蚣	补养元气,逐痹通络	LPS诱导的MH7A细胞	升高 cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-9、Bax 的表达,促进细胞凋亡	PI3K/Akt/FASN	[56]
当归补血汤	黄芪、当归	补气生血	TNF- α 诱导的HFLS-RA细胞	升高Caspase-3和Bax的表达,促进RA-FLS细胞凋亡	JAK2/STAT1/3	[57]
壮骨龙钻通痹方	飞龙掌血、两面针、青风藤、九龙藤、鸡血藤、大钻、五指毛桃根、八角枫	疏通瘀滞,祛邪外出	软骨组织	降低软骨 Caspase-1、Caspase-3、Caspase-9 水平	-	[58]
补肾活血方	熟地黄、补骨脂、菟丝子、杜仲、枸杞子、当归、尾、山萸肉、肉苁蓉、没药、独活、红花	补肝肾益气血,强筋健骨	人正常软骨细胞C28/I2细胞系	降低 cleaved Caspase-3 和 Bax 的表达,升高 Bcl-2 的水平	Wnt/ β -catenin	[59]

表3 中成药调控 RA-FLS 细胞凋亡治疗 RA 作用机制

中药复方	方药组成	功效	体内(外)模型	作用机制	相关信号通路	文献
祛寒逐风合剂	附子、川乌、白术、细辛、花椒、淫泻、川芎、秦艽、威灵仙、龟甲、鳖甲	温经祛寒,逐风除湿	RA-FLS 细胞	升高 Caspase-3、Bax、Caspase-9 的表达,促进 RA-FLS 细胞凋亡	NDRG2/JAK2/S TAT3	[60]
桂昆风湿合剂	桂枝、昆明山海棠、白芍、鸡血藤、乌梢蛇、薏苡仁、生姜	祛风除湿,温经散寒	RA-FLS 细胞	升高 cleaved Caspase-3 和 Bax 的表达,诱导 RA-FLS 细胞凋亡	JAK2/STAT3	[61]
十味乳香丸	乳香、宽筋藤、决明子、余甘子、黄葵子、诃子、毛诃子、木香、半夏、渣训膏	祛湿排脓,消肿止痛	CIA 模型大鼠的关节软骨组织	下调 p-p38、p-ERK1/2 和 p-STAT3 的表达	MAPK、STAT3	[62]
顽痹清丸	紫草、生地黄、牡丹皮、知母、川牛膝、益母草、乳香、忍冬藤、络石藤、桑枝	化瘀通络,舒筋	MH7A 细胞	升高 Caspase-3 的表达,诱导滑膜细胞凋亡	IGF1R/PI3K/Akt	[63]
三乌胶丸	黄草乌、川乌、何首乌、附子、白附子、鲜猪蹄、乳香	祛寒除湿,祛风通络	MH7A 细胞	升高 Caspase-3、Bax 和 Caspase-9 的表达,调节 MH7A 细胞凋亡	Caspase	[64]
金乌健骨胶囊	金毛狗脊、乌梢蛇、千年健、黑骨藤、三七粉、小花清风藤、白芍、姜黄	祛风除湿,通络止痛	RA-FLS 细胞	升高 Caspase-3、TNFR1、Caspase-8 的表达,促进 RA-FLS 细胞凋亡	TNF	[65]
万通筋骨片	制川乌、制草乌、制马钱子、淫羊藿、牛膝、羌活、贯众、关黄柏、乌梢蛇、鹿茸、续断、乌梅、细辛、麻黄、桂枝、红花、刺五加、金银花、地龙、桑寄生、甘草、骨碎补(烫)、地枫皮、没药(制)、红参	祛风散寒,通络止痛	RA-FLS 细胞	提高 Caspase-3 和 Caspase-9 活性,抑制 SMC3、THOC1、BUB1 和 STAG2 基因表达,促进 RA-FLS 细胞凋亡	-	[66]

础难以明确;(6)中药药代动力学研究不足,其在体内的具体作用形式和靶器官浓度未知。

综上,后续研究可从以下方面深入展开:(1)加强对软骨细胞凋亡机制研究,深度阐释不同通路间复杂的交互串扰机制;(2)构建多细胞共培养模型与多组学整合分析,系统研究协同调控FLS与软骨细胞凋亡的关键信号通路;(3)实验研究与中医药理论结合,研发具有细胞特异性且与中医药结合的细胞凋亡抑制剂;(4)设计高质量的随机对照临床试验,验证基于凋亡调控的中药疗法的临床疗效;(5)整合网络药理学、分子对接、人工智能等手段,预测中药作用靶点,指导实验验证,并且结合药物递送系统(如纳米载体),提高中药活性成分的靶向性和生物利用度;(6)从“药物-疾病-细胞”三维角度,构建中药调控RA细胞凋亡的系统生物学模型,充分挖掘中医药治疗RA的潜在优势,为RA的治疗治愈提供新希望。

参考文献

- [1] YUE S R, FAN J Y, XIE D L, et al. Unveiling the therapeutic potential: Targeting fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis[J]. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 2025, 27:e18.
- [2] SMITH M H, GAO V R, PERIYAKOIL P K, et al. Drivers of heterogeneity in synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis[J]. *Nature Immunology*, 2023, 24(7): 1200-1210.
- [3] ASLAN A, BEYAZ S, GOK O, et al. Royal jelly abrogates flouride-induced oxidative damage in rat heart tissue by activating of the nrf-2/NF- κ B and bcl-2/bax pathway[J]. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 2021, 31(9):644-654.
- [4] 田晓静,马丽,李春梅,等.基于JAK/STAT3通路探讨柚皮苷对人类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞增殖与凋亡的影响及其作用机制[J].*现代免疫学*, 2024, 44(5):430-436.
- [5] 崔馨予,康惠琴,贺佩鑫,等.中医药干预NOD样受体蛋白3炎症小体治疗类风湿关节炎的研究进展[J].*时珍国医国药*, 2025, 36(7):1321-1330.
- [6] MOYER A, TANAKA K, CHENG E H. Apoptosis in cancer biology and therapy[J]. *Annual Review of Pathology*, 2025, 20(1):303-328.
- [7] JIANG M X, QI L, LI L S, et al. The caspase-3/GS-DME signal pathway as a switch between apoptosis and pyroptosis in cancer[J]. *Cell Death Discovery*, 2020, 6:112.
- [8] 廉坤,李沛桃,宋志广,等.慢性心力衰竭心肌细胞凋亡及中医药干预[J].*中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(16):165-172.
- [9] 李京朔,刘首诗,郭宏伟.毛兰素诱导乳腺癌细胞凋亡的机制及治疗潜力的研究进展[J].*实用医学杂志*, 2025, 41(14): 2132-2137.
- [10] KALINKOVICH A, LIVSHITS G. The cross-talk between the cGAS-STING signaling pathway and chronic inflammation in the development of musculoskeletal disorders[J]. *Ageing Research Reviews*, 2025, 104:102602.
- [11] JIN L, CHEN Q Y, HU K, et al. The FTO-CMPK2 pathway in fibroblast-like synoviocytes modulates rheumatoid arthritis synovial inflammation and cartilage homeostasis via mtDNA regulation[J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2024, 20(5):1617-1633.
- [12] 沈芹.干扰YAP和干扰TAZ表达通过调控细胞自噬抑制RA-FLS的迁移和侵袭[D].扬州:扬州大学, 2019.
- [13] LI M, ZHANG F J, BAI R J. The hippo-YAP signaling pathway in osteoarthritis and rheumatoid arthritis[J]. *Journal of Inflammation Research*, 2024, 17:1105-1120.
- [14] CAIRE R, AUDOUX E, COURBON G, et al. YAP/TAZ: Key players for rheumatoid arthritis severity by driving fibroblast like synoviocytes phenotype and fibro-inflammatory response[J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 791907.
- [15] LU M C, ZHU M Q, WU Z P, et al. The role of YAP/TAZ on joint and arthritis[J]. *FASEB Journal*, 2024, 38(10):e23636.
- [16] WANG X H, SHEN C P, WANG T T, et al. Shikonin suppresses rheumatoid arthritis by inducing apoptosis and autophagy via modulation of the AMPK/mTOR/ULK-1 signaling pathway [J]. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 2024, 128:155512.
- [17] GU S L, LIU X S, XU Z S, et al. Eupalinolide B alleviates rheumatoid arthritis through the promotion of apoptosis and autophagy via regulating the AMPK/mTOR/ULK-1 signaling axis[J]. *International Immunopharmacology*, 2025, 148:114179.
- [18] 李学娟,杨萍,陈挺,等.中医药调控NF- κ B信号网干预类风湿关节炎的研究现状[J].*中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(18):286-294.
- [19] 杨煜乾,王小乐,曹奇光,等.针刀干预膝关节炎免疫炎症机制的研究进展[J].*中华中医药学刊*, 2025, 43(9):66-72, 276-278.
- [20] 薛宇静.基于JAK2/STAT3和MAPK信号通路探究当归多糖对CIA大鼠成纤维样滑膜细胞的抗炎机制[D].常州:常州大学, 2023.
- [21] 沈赞,韦新士,袁嘉乐,等.PI3K/Akt通路的下游效应物和信号串扰在骨质疏松症中的研究进展[J].*中国骨质疏松杂志*, 2025, 31(10):1516-1522.
- [22] GUO Q, CHEN X M, CHEN J X, et al. STING promotes senescence, apoptosis, and extracellular matrix degradation in osteoarthritis via the NF- κ B signaling pathway [J]. *Cell Death and Disease*, 2021, 12(1):13.
- [23] 阳韬.巨噬细胞STING-YAP信号轴通过促进脂滴的自噬

- 降解调控肝脏脂肪变性[D].南京:南京医科大学,2024.
- [24] 张海霞,程志军,李辉,等.七氟醚通过STING/AMPK信号通路减轻小鼠肝脏缺血再灌注损伤的研究[J].生命科学,2024,28(3):206-214.
- [25] 姜任东.基于YAP/NF- κ B信号通路探究TAN1A在骨关节炎中的作用及机制[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2021.
- [26] 马笃军,华树良,彭力平,等.牛膝醇提物对实验兔膝关节炎模型AMPK/Wnt/MAPK信号通路串话的影响[J].中医药导报,2021,27(7):16-21,26.
- [27] MAHMOUD D E, KAABACHI W, SASSI N, et al. The synovial fluid fibroblast-like synoviocyte: A long-neglected piece in the puzzle of rheumatoid arthritis pathogenesis[J]. *Frontiers in Immunology*,2022,13:942417.
- [28] WANG Y J, HOU L X, YUAN X W, et al. miR-483-3p promotes cell proliferation and suppresses apoptosis in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes by targeting IGF-1 [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020,130:110519.
- [29] SUN L, TU J X, LIU C L, et al. Analysis of lncRNA expression profiles by sequencing reveals that lnc-AL928768.3 and lnc-AC091493.1 are novel biomarkers for disease risk and activity of rheumatoid arthritis[J]. *Inflammopharmacology*,2020,28(2):437-450.
- [30] SUN L, HU L Z, CHEN P R, et al. Long non-coding RNA AL928768.3 promotes rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes proliferation, invasion and inflammation, while inhibits apoptosis via activating lymphotoxin beta mediated NF- κ B signaling pathway[J]. *Inflammation*,2024,47(2):543-556.
- [31] LEE S Y, KWOK S K, SON H J, et al. IL-17-mediated Bcl-2 expression regulates survival of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis through STAT3 activation[J]. *Arthritis Research and Therapy*,2013,15(1):R31.
- [32] FAN W Q, XU Z D, LIANG S, et al. MLL3 inhibits apoptosis of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes and promotes secretion of inflammatory factors by activating CCL2 and the NF- κ B pathway[J]. *Inflammation*, 2021,44(5):1803-1814.
- [33] FAN L Y, WANG Q, LIU R Q, et al. Citrullinated fibronectin inhibits apoptosis and promotes the secretion of pro-inflammatory cytokines in fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Research and Therapy*,2012,14(6):R266.
- [34] FAN L Y, ZONG M, WANG Q, et al. Diagnostic value of glucose-6-phosphate isomerase in rheumatoid arthritis[J]. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*,2010,411(23-24):2049-2053.
- [35] ZONG M, LU T B, FAN S S, et al. Glucose-6-phosphate isomerase promotes the proliferation and inhibits the apoptosis in fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Research and Therapy*,2015,17(1):100.
- [36] LARROUTURE Q C, CRIBBS A P, RAO S R, et al. Loss of mutual protection between human osteoclasts and chondrocytes in damaged joints initiates osteoclast-mediated cartilage degradation by MMPs[J]. *Scientific Reports*,2021,11(1):22708.
- [37] 周冰,王进军,王艺苑,等.甜橙黄酮调节cGAS/STING信号通路对类风湿关节炎大鼠软骨损伤的影响[J].河北医学,2025,31(3):403-408.
- [38] 付亚静,雷豫,张莉莹,等.miR-214-3p调控PI3K/AKT通路对软骨细胞自噬和凋亡的影响[J].中国骨质疏松杂志,2024,30(11):1561-1567.
- [39] 陆剑锋.lncRNA-RMRP通过miR-206/CDK9轴调控骨关节炎软骨细胞增殖与凋亡作用的研究[D].苏州:苏州大学,2021.
- [40] ZHANG Z Y, LIU L L, TI H B, et al. Synovial fibroblast derived small extracellular vesicles miRNA15-29148 promotes articular chondrocyte apoptosis in rheumatoid arthritis[J]. *Bone Research*,2025,13(1):61.
- [41] LI G Q, FANG Y X, XU N, et al. Fibroblast-like synoviocytes-derived exosomal circFTO deteriorates rheumatoid arthritis by enhancing N6-methyladenosine modification of SOX9 in chondrocytes[J]. *Arthritis Research and Therapy*,2024,26(1):56.
- [42] AIHAITI Y, YONG S C, TUERHONG X, et al. Therapeutic effects of naringin in rheumatoid arthritis: Network pharmacology and experimental validation [J]. *Frontiers in Pharmacology*,2021,12:672054.
- [43] LING Y, XU H, REN N N, et al. Prediction and verification of the major ingredients and molecular targets of tripterygii radix against rheumatoid arthritis [J]. *Frontiers in Pharmacology*,2021,12:639382.
- [44] 吴志明,周易芬,万欣,等.淫羊藿苷调控NLRP3缓解小鼠类风湿关节炎的研究[J].江西中医药,2023,54(5):65-69,72.
- [45] 王慧莲,展俊平,苗喜云,等.丹酚酸B对人类风湿关节炎滑膜成纤维细胞增殖与凋亡的影响及其作用机制[J].解放军医学杂志,2022,47(4):334-339.
- [46] 管印.金银花复方治疗活动期RA湿热瘀阻证临床观察及单体GALU对FLS影响的研究[D].南京:南京中医药大学,2021.
- [47] HUNG S Y, CHEN J L, TU Y K, et al. Isoliquiritigenin inhibits apoptosis and ameliorates oxidative stress in rheumatoid arthritis chondrocytes through the Nrf2/

- HO-1-mediated pathway[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2024, 170: 116006.
- [48] 尹伟, 杨立峰, 于洋, 等. 梓醇对类风湿性关节炎大鼠软骨损伤的影响[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2024, 32(11): 5-10.
- [49] ZHANG C, MA K, YANG Y M, et al. Glucocalyxin A suppresses inflammatory responses and induces apoptosis in TNF- α -induced human rheumatoid arthritis via modulation of the STAT3 pathway[J]. *Chemico-Biological Interactions*, 2021, 341: 109451.
- [50] CAI L, ZONG P, ZHOU M Y, et al. 7-Hydroxycoumarin mitigates the severity of collagen-induced arthritis in rats by inhibiting proliferation and inducing apoptosis of fibroblast-like synoviocytes via suppression of Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 2022, 94: 153841.
- [51] 周婷婷, 杨文广, 胡艳婷, 等. 基于Toll样受体4/核因子 κ B信号通路探究苦参碱对类风湿关节炎风湿热痹证的治疗作用及机制[J]. *中医正骨*, 2022, 34(10): 1-9, 26.
- [52] 王浩. 荷叶碱减轻大鼠类风湿性关节炎的药效机制研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2021.
- [53] 李嘉, 付婷婷, 张光峰, 等. 青藤碱通过miR-23b-3p/FGF9诱导人类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.
- [54] CAI J, ZHANG L C, ZHAO R J, et al. Chelerythrine ameliorates rheumatoid arthritis by modulating the AMPK/mTOR/ULK-1 signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2022, 104: 154140.
- [55] 孙文婷. 坤痹消方治疗类风湿性关节炎的药效学及作用机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2024.
- [56] 谢有琼. 四仙逐痹汤通过miR-17-5p/PI3K/AKT/FASN轴调控类风湿关节炎滑膜成纤维细胞凋亡的机制研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2023.
- [57] 赵莹, 王爽, 潘志, 等. 当归补血汤含药血清抑制JAK2/STAT1/3信号通路诱导人类类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞凋亡的机制研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2023, 34(7): 870-877.
- [58] 王亚涓. 壮药龙钻通痹方对活动期类风湿关节炎纤维蛋白原及Caspase-1、3、9及MMP-1水平的影响分析[J]. *湖北中医药大学学报*, 2022, 24(2): 91-93.
- [59] 汤鹏. 基于Wnt/ β -catenin信号通路探究补肾活血方干预膝骨关节炎软骨细胞凋亡的作用机制[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2024.
- [60] 苏小军, 朱文菊, 郭影, 等. 祛寒逐风合剂调控NDRG2/JAK2/STAT3信号通路对类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞增殖和凋亡的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2025, 32(7): 119-126.
- [61] 庞捷, 徐娟, 李燕林, 桂昆. 风湿合剂含药血清对类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞凋亡的影响[J]. *热带医学杂志*, 2020, 20(6): 726-730, 716.
- [62] XIONG H, MENG F P, LUO M, et al. Anti-inflammatory and osteoprotective effects of Shi-Wei-Ru-Xiang pills on collagen-induced arthritis in rats via inhibiting MAPK and STAT3 pathways[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2023, 300: 115693.
- [63] 段卫峰. 基于网络药理学探讨顽痹清丸通过IGF1R/PI3K/AKT途径对类风湿关节炎干预作用的机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2024.
- [64] 姜世丹. 三乌胶丸对类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞的影响及机制研究[D]. 昆明: 昆明理工大学, 2022.
- [65] 凌益, 任妮娜, 徐晖, 等. 金乌健骨胶囊对类风湿关节炎滑膜细胞增殖、迁移及凋亡的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(1): 513-517.
- [66] LI Z D, QI F Y, LI F. Identification of drug targets and potential molecular mechanisms for Wantong Jingu Tablet extract in treatment of rheumatoid arthritis: Bioinformatics analysis of fibroblast-like synoviocytes[J]. *Chinese Medicine*, 2020, 15: 59.

(收稿日期: 2025-07-11 编辑: 李海洋)