

DOI: 10.16305/j.1007-1334.2026.z20250611002

中药调控 MAPK 信号通路治疗类风湿关节炎的作用机制

胡香怡, 潘 新, 姚重华, 沈佳莹

上海中医药大学附属曙光医院(上海 201203)

【摘要】 在类风湿关节炎(RA)的诸多发病机制中,炎症因子的产生、滑膜组织异常增殖与关节软骨破坏三者相互促进,形成恶性循环,共同推动RA的发展。丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路主要通过调控促炎性细胞因子的释放、促进异常滑膜细胞的增殖与骨侵蚀等过程参与到RA的发病当中。研究发现,中药活性成分、复方可以通过调控MAPK信号通路,减少促炎性细胞因子的产生、抑制RA成纤维样滑膜细胞的异常增殖、减轻软骨破坏来治疗RA。基于MAPK信号通路在RA发病中的重要地位和中医药调控作用,对其结构及其参与RA发病的具体机制进行总结,并对中药活性成分、复方及制剂调控MAPK信号通路治疗RA滑膜炎及软骨破坏的相关研究进行综述,以期临床防治RA及药物研发提供新视角,充分发掘中医药治疗RA的优势。

【关键词】 类风湿关节炎;中药;丝裂原活化蛋白激酶;作用机制;研究进展

Mechanism of Chinese materia medica in regulating MAPK signaling pathway for treatment of rheumatoid arthritis

HU Xiangyi, PAN Xin, YAO Chonghua, SHEN Jiaying

Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: Among the pathogenesises of rheumatoid arthritis (RA), the production of inflammatory factors, abnormal proliferation of synovial tissue, and destruction of articular cartilage form a vicious cycle that mutually promotes the progression of RA. The mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway is involved in the pathogenesis of RA primarily by regulating the release of pro-inflammatory cytokines, promoting the proliferation of abnormal synovial cells, and inducing bone erosion. Studies have shown that Chinese materia medica (CMM), active ingredients, and compound formulas can regulate the MAPK signaling pathway, reduce the production of pro-inflammatory cytokines, inhibit the abnormal proliferation of RA fibroblast-like synoviocytes (FLS), and alleviate cartilage destruction. Based on the important role of MAPK signaling pathway in the pathogenesis of RA and the regulatory effects of CMM, this review summarizes the structure of MAPK signaling pathway and the specific mechanisms by which it contribute to RA. Furthermore, it provides an overview of studies on CMM, active ingredients, compound formulas, and preparations that regulate MAPK signaling pathway in the treatment of RA-related synovial inflammation and cartilage destruction. This review aims to provide new perspectives for clinical RA prevention and treatment, as well as pharmaceutical development, and to explore the advantages of TCM in the treatment of RA.

Keywords: rheumatoid arthritis; Chinese materia medica; mitogen-activated protein kinase (MAPK); mechanism of action; research progress

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是临床上常见的慢性自身免疫性疾病,在我国的发病率约

为0.1%~1%,女性多于男性^[1]。RA的病理特征是炎症细胞浸润、滑膜增生与关节破坏,而滑膜炎是RA的早期病理基础,也是RA发病与发展过程中的重要环节。丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路被认为是RA的重要调节通路,通过参与炎症因子的释放、细胞凋亡、关节破坏等过程以及促进炎症反应和导致关节损伤相关分子的表达,从而在

[基金项目] 上海市科委科技计划项目(23Y11920200)

[作者简介] 胡香怡,女,硕士研究生,主要从事中西医结合治疗风湿免疫病的研究工作

[通信作者] 潘新,主任医师,硕士研究生导师;

E-mail: panxin66@163.com

RA 的病理过程中产生重要的影响^[2]。目前研究^[3-5]显示,中医药治疗可以通过干预 MAPK 信号通路,抑制炎症介质的释放、减少 RA 成纤维样滑膜细胞(RA-FLS)的异常增殖与迁移、抑制破骨细胞的生成等,从而减轻 RA 的滑膜炎症并改善关节软骨破坏。基于此,本文对中药调控 MAPK 信号通路治疗 RA 的作用机制进行了综述,以期为 RA 的治疗和未來研究方向及新药研发提供新的思路。

1 MAPK 信号通路概述

MAPK 信号通路主要涉及 3 个级联激酶:丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶(MAP3K)、丝裂原活化蛋白激酶激酶(MAP2K)及最终的 MAPK^[6]。MAPK 信号通路通过 3 级激酶级联反应调控各种细胞活动,包括基因表达、代谢、迁移、存活以及细胞周期进程、凋亡和分化等,其过度激活与滑膜组织的关节软骨破坏及炎症增生密切相关^[2]。细胞外信号调节激酶(ERK)、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)和 p38 MAPK 是 MAPK 信号通路的 3 个主要亚家族^[7]。ERK1/2 是调节细胞增殖、分化和存活过程的关键^[8]。JNK 则是通过促进基质金属蛋白酶(MMP)-3 的表达起作用,进而刺激炎症活动,并与关节破坏有关^[9]。p38 被认为是通过调节白细胞介素(IL)-17 信号通路和促炎性细胞因子及介质的释放,参与到 RA 的发病中。此外,在 RA 的滑膜组织中,p38 被激活并高表达^[2]。MAPK 信号通路的激活和传导涉及多个蛋白激酶和转录因子,这些激酶和转录因子在调节体液和细胞自身免疫反应中起到了关键作用,并对巨噬细胞的极化以及 RA-FLS 的增殖与凋亡产生重要的影响^[10]。因此,MAPK 信号通路对 RA 的发生发展起到关键的作用。

2 MAPK 信号通路在 RA 滑膜炎症及软骨破坏中的作用

2.1 对巨噬细胞极化的影响 RA 滑膜包含诸多炎症细胞,如巨噬细胞、肥大细胞和自然杀伤细胞等^[11]。滑膜巨噬细胞与 RA 滑膜炎症和软骨破坏的严重程度有关,在病原体浸润或组织损伤后,组织驻留的巨噬细胞通常会转变为激活或炎症状态,这种现象称为巨噬细胞极化^[12]。巨噬细胞可极化为 M1 巨噬细胞和 M2 巨噬细胞两种表型^[13],M1 巨噬细胞通过产生促炎性细胞因子参与病原体的耐药和组织破坏,M2 巨噬细胞可产生抗炎细胞因子,从而清除碎片并促进组织修复^[14]。在 RA 中,促炎性细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 和 IL-6 通

过诱导滑膜细胞中 ERK1/2、JNK 和 p38 MAPK 的磷酸化以刺激 MAPK 信号通路的激活,从而诱导巨噬细胞向 M1 表型的极化^[15],进而加重滑膜炎症及软骨破坏。

2.2 在 RA 发病机制中的作用 ERK1/2 可以调节脂多糖(LPS)刺激巨噬细胞产生炎症因子(IL-6、IL-12、IL-23 和 TNF- α)^[16],并能促进 RA-FLS 释放表皮生长因子(EGF),从而刺激炎症介质环氧合酶-2(COX-2)及前列腺素 E₂(PGE₂)的表达^[17],进一步加剧 RA 的滑膜炎症。

JNK 在 RA 发病机制中的主要作用是 MMP 介导的软骨破坏。RA 的病理学特征是滑膜细胞产生过量的促炎性细胞因子,如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等,这些细胞因子可以促进滑膜细胞中活性氧(ROS)的产生,并增加 MMP 的产生。MMP-3 的表达受 JNK 信号通路的调控,当 JNK 被激活,磷酸化的 JNK 就会激活转录因子激活蛋白-1(AP-1),并促进 MMP-3 蛋白表达,产生促炎性细胞因子,从而加剧滑膜炎症和关节软骨破坏^[9]。同时,IL-1 β 和 TNF- α 又能通过增强关节软骨细胞和 FLS 中 MMP 的表达来刺激下游 JNK 信号通路的激活,形成恶性循环,不断加剧 RA 的炎症反应及骨破坏^[18]。

p38 可以在免疫细胞中被激活和诱导,磷酸化后的 p38 能通过激活大量蛋白酶和转录因子,诱导促炎性细胞因子[如 IL-8 和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)]大量产生,最终导致滑膜增厚,进一步加剧软骨破坏。此外,p38 还可抑制细胞凋亡,磷酸化后的 p38 能抑制死亡受体(Fas)信号通路,进而阻断胱天蛋白酶(Caspase)级联反应的激活,减少 T 淋巴细胞凋亡,导致 T 淋巴细胞浸润滑膜组织,从而加重 RA 患者的关节症状^[19]。

ERK、JNK、p38 是 MAPK 家族中的 3 条分支,分别独立传递信号。在 RA 发病过程中,由于存在共同的上游信号(如 TNF- α 可同时激活 3 条分支)和部分下游功能的重叠(如 JNK 和 p38 通过不同的机制均能参与炎症因子的调控),这 3 条分支显现出协同调控炎症、细胞增殖和骨破坏的作用。同时,这 3 条分支在 RA 的病理发展过程中表现为递进式的影响,从促进炎症开始,接着影响 RA-FLS 系统,最终参与骨破坏。

总之,MAPK 信号通路可通过参与促炎性细胞因子的产生、影响巨噬细胞 M1 极化、抑制细胞凋亡、促进 RA-FLS 的异常增殖以及软骨破坏等,从多个信号通路靶点参与 RA 的发病与发展。

3 中药调控 MAPK 信号通路治疗 RA 机制的研究

中药治疗 RA 有着多成分、多靶点、多通路的独特优势。近年来研究表明,中药活性成分、复方及制剂可通过调控 MAPK 信号通路从多个环节减轻滑膜炎、抑制软骨破坏,具体如下。

3.1 抑制滑膜炎 当归辛甘、温,归肝、心、脾经,具有补血活血、调经止痛等作用,其主要活性成分是香豆素。研究^[20]表明,香豆素能通过抑制 MAPK 中 p38 的磷酸化,下调 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的水平,具有显著的抗炎作用。络石藤苦、微寒,归心、肝、肾经,具有祛风通络、活血止痛等功效,其主要有效成分是总木脂素。王鹤霏^[21]研究发现,总木脂素可抑制 MAPK 中 p-JNK、p-p38、p-ERK 蛋白的表达,降低 IL-6、IL-17 的水平,并能通过抑制 IL-17 信号通路,进一步下调 MMP、IL-6 和 COX-2 的表达,从而抑制 RA 炎症反应。灵芝甘、平,归心、肺、肝、肾经,具有补气安神、滋补肝肾的作用,其最主要的活性成分是灵芝多糖肽。动物实验^[22]表明,灵芝多糖肽可通过抑制核因子- κ B (NF- κ B) 中 p65 和 MAPK 中 ERK1/2 的磷酸化,降低小鼠关节组织中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的水平,从而有效缓解小鼠的关节滑膜炎。白皮杉醇(PIC)是一种存在于大黄、桂皮、白藜芦和大戟属等中药中的天然化合物,已被证实具有抗炎、提高免疫调节能力等生物活性^[23]。Gao 等^[24]通过建立胶原诱导性关节炎(CIA)模型,发现 PIC 能抑制 MAPK 中 JNK 及 NF- κ B 中 p65 的磷酸化,下调 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等促炎性细胞因子的水平,从而减轻 CIA 滑膜炎。

当归和羌活是中医治疗 RA 常用的一组药对。Wu 等^[25]将当归和羌活以 7:3 配比,提取出的活性成分组合可以通过抑制 MAPK 中 p-ERK、p-JNK、p-p38 蛋白的表达,降低 TNF- α 、IL-1 β 的产生,从而减轻 CIA 大鼠关节炎症。芍药甘草附子汤出自《伤寒论》,目前已被广泛用于治疗 RA^[26-29]。Shi 等^[30]研究发现,芍药甘草附子汤可以通过抑制 p-JNK、p-p38、p-ERK 蛋白的表达,下调 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、 γ 干扰素 (IFN- γ) 和 IL-17 等促炎性细胞因子的水平,起到改善 CIA 大鼠症状和炎症反应的作用。防己黄芪汤出自《金匮要略》,具有祛风除湿、利水消肿的作用,目前已成为中医治疗 RA 的常用方^[31]。Zhang 等^[32]实验表明,防己黄芪汤能通过下调 MAPK 中 p38、ERK、JNK 蛋白的表达,抑制 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的产生,从而减轻 CIA 的炎症反应。清肝调脂通络方是

吕新亮治疗关节疼痛合并血脂异常经验方,其可以通过下调 MAPK 中 p38 和 ERK 的磷酸化水平,抑制 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的产生,以减轻 RA 滑膜炎^[33]。蠲痹颗粒是由吴生元教授研制的抗 RA 的中药制剂^[34]。邹楠婷等^[35]研究发现,蠲痹颗粒的醇提取物可通过降低 MAPK 中 ERK、p38 的磷酸化水平,以抑制 IFN- γ 、IL-17A 和 IL-6 的分泌;同时,还能抑制 T 淋巴细胞活化增殖,起到调节 T 淋巴细胞免疫反应、减轻 RA 滑膜炎的作用。

以上中药活性成分、药对、复方及制剂能够通过抑制 MAPK 信号通路中相关靶点的磷酸化及蛋白的表达,减少促炎性细胞因子的产生,从而阻止炎症反应及关节损伤,最终达到缓解滑膜炎的作用。

3.2 抑制滑膜异常增生

3.2.1 通过抑制 MAPK 信号通路,促进 RA-FLS 凋亡及减弱迁移和侵袭能力 雷公藤辛苦、凉,具有祛风除湿、活血通络的作用,是祛风除湿的常用药。雷公藤甲素 (TP) 是从雷公藤根中提取的一种二萜类三环氧氧化物,具有抗炎、抗增殖、免疫抑制等作用^[36]。Yang 等^[37]发现 TP 能通过抑制 JNK-MAPK 的磷酸化,减弱 RA-FLS 的迁移和侵袭能力,从而抑制滑膜增生。蒺藜辛苦、微温,具有平肝疏肝、祛风明目、行气化痰的功效。蒺藜总皂苷是来源于蒺藜的天然皂苷,具有改善心脑血管、降血脂、抗肿瘤等药理作用^[38]。Cheng 等^[39]发现蒺藜总皂苷能通过抑制 JNK 和 p38 磷酸化,显著促进 RA-FLS 的凋亡,同时还发现其能抑制 CIA 小鼠的炎症反应,但该研究中并未表明抑制炎症与促进 RA-FLS 的凋亡有级联关系。黄连碱是从黄连中提取的小分子化合物,具有抗炎的作用。Xu 等^[40]研究发现,黄连碱能通过抑制 MAPK 中 p38、ERK1/2 和 JNK-MAPK 的磷酸化,减少 RA-FLS 的增殖、迁移和侵袭,从而减轻滑膜增生。

身痛逐瘀汤出自《医林改错》,是活血祛瘀的代表方剂之一。Han 等^[41]实验表明,身痛逐瘀汤能通过下调 p38 MAPK 磷酸化水平,抑制 RA-FLS 从 G₁ 期向 S 期的转变,由此促进 RA-FLS 凋亡,从而减轻滑膜增生。

3.2.2 通过抑制促炎性细胞因子,进一步抑制 RA-FLS 的增殖、迁移和侵袭 天竺葵辛、温,记载于《广西中药志》,其主要活性成分 Corilagin (COR) 是一种水解单宁酸,具有抗炎、抗氧化和保肝作用。Shen 等^[42]发现, COR 可以通过抑制 MAPK 中 ERK、JNK、p38 的磷酸化,减少 IL-1 β 、IL-6、IL-17 和 TNF- α 的产生,进而抑制炎症因子激活 RA-FLS 的增殖、迁移和

侵袭,阻止滑膜异常增生。淫羊藿辛甘、温,具有补肾壮阳、强筋壮骨、祛风除湿的功效,其主要有效成分是淫羊藿苷,因其抗炎和抗增殖作用而被广泛研究。Wu 等^[43]采用不同浓度的淫羊藿苷去处理 RA-FLS 和正常 FLS,结果显示,淫羊藿苷剂量依赖性地通过抑制 MAPK 中 p-p38、p-ERK1/2 的表达,降低 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 水平,进而抑制 RA-FLS 细胞的增殖,以减轻 RA 的滑膜增生。紫杉醇(PTX)是从红豆杉属植物中提取的天然活性成分。Chen 等^[44]研究发现,PTX 可以抑制 MAPK 中 ERK1/2 和 JNK 的磷酸化,显著降低 IL-6、IL-8 和 NF- κ B 受体活化因子配体(RANKL)mRNA 的自发表达,以及 TNF- α 诱导的 MMP-8 和 MMP-9 基因的转录,进而抑制 RA-FLS 的迁移,阻止滑膜进一步增生。

二妙散出自《丹溪心法》,是中医清热燥湿的基本方,常用于治疗湿热型 RA。Wang 等^[45]研究发现,二妙散汤药的乙酸乙酯提取物能通过下调 MAPK 中 JNK、ERK 的磷酸化水平,抑制 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的分泌,进一步抑制 RA-FLS 增殖,从而减轻大鼠的滑膜增生。

以上研究表明,中药活性成分及复方能通过抑制 MAPK 信号通路,从而直接或间接抑制 RA-FLS 的异常活动。

3.3 抑制关节软骨破坏

3.3.1 通过抑制 MAPK 信号通路,直接抑制破骨细胞生成 高良姜辛、热,归脾、胃经,具有温胃止呕、散寒止痛的功效。高良姜素是从高良姜中提取的天然生物类黄酮。Li 等^[46]研究表明,高良姜素能通过抑制 MAPK 中的 p38 和 ERK 的磷酸化,直接抑制破骨细胞形成,从而减轻 CIA 的关节软骨破坏。贝母甲素是一种甾体生物碱,主要存在于百合科贝母属植物中,是传统中药浙贝母和川贝母的核心活性成分之一。Zhou 等^[47]发现,贝母甲素可以有效下调 MAPK 水平,直接抑制破骨细胞的形成和骨吸收,从而减轻关节软骨破坏程度。

3.3.2 通过抑制促炎性细胞因子,进一步抑制软骨细胞凋亡、成骨细胞分化 十味乳香丸常被用于治疗湿疹及风湿病。研究^[48]表明,十味乳香丸能通过降低 MAPK 中 p38、ERK1/2 的磷酸化,下调 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-17 的表达,进而抑制软骨细胞凋亡,减轻软骨破坏。元胡止痛口服液是一种具有活血化瘀、舒筋活络作用的中药制剂。研究^[49-50]表明,元胡止痛口服液能通过抑制 ERK-MAPK 的磷酸化,下调 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-17 的水平,进而抑制由这些炎症因子共同促进的成骨细胞的分化,从而减轻软骨破坏。

中药活性成分的作用靶点及机制见表 1。中药药对、复方及制剂的作用靶点及机制见表 2。

表 1 中药活性成分的作用靶点及机制

主要效应	中药	活性成分	模型	信号靶点	主要作用机制	协同作用机制
抑制滑膜炎症	当归	香豆素	D-半乳糖诱导 ICR 小鼠	p38	降低 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的水平	—
	络石藤	总木脂素	CIA 小鼠	p-JNK、p-p38、p-ERK	降低 IL-17、IL-6 的水平	抑制 IL-17 通路,下调下游炎症因子的表达
	灵芝	灵芝多糖肽	CIA 小鼠	p65、ERK1/2	降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的水平	—
	大黄、桂皮等	白皮杉醇	CIA 小鼠	p65、JNK	降低 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的水平	—
	雷公藤	雷公藤甲素	RA-FLS、CIA 小鼠	JNK	抑制 RA-FLS 的迁移和侵袭能力	—
	蒺藜	蒺藜总皂苷	RA-FLS	JNK、p38	促进 RA-FLS 凋亡	—
抑制滑膜异常增生	黄连	黄连碱	CIA 小鼠	p38、ERK1/2、JNK	抑制 RA-FLS 增殖	—
	天竺葵	Corilagin (COR)	MH7A 细胞	ERK、JNK、p38	抑制 RA-FLS 增殖、迁移和侵袭	降低 IL-1 β 、IL-6、IL-17 和 TNF- α 的水平
	淫羊藿	淫羊藿苷	FLS 细胞	p-p38、p-ERK1/2	抑制 RA-FLS 增殖	降低 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 水平
	红豆杉	紫杉醇	MH7A 细胞、RA-FLS、CIA 小鼠	ERK1/2、JNK	抑制 RA-FLS 的迁移	降低 IL-6、IL-8 水平
抑制关节软骨破坏	高良姜	高良姜素	LPS 诱导颅骨溶解小鼠	p38、ERK	抑制破骨细胞形成	—
	贝母	贝母甲素	CIA 小鼠	p38、ERK、JNK	抑制破骨细胞的形成和骨吸收	—

注:CIA 为胶原诱导性关节炎,p38 为一类丝裂原活化蛋白激酶(MAPK),TNF- α 为肿瘤坏死因子- α ,IL 为白细胞介素,JNK 为 c-Jun 氨基末端激酶,ERK 为细胞外信号调节激酶,p65 为核因子- κ B 转录因子家族的核心成员之一,RA-FLS 为类风湿关节炎-成纤维样滑膜细胞,LPS 为脂多糖,“—”表示未提及。

表2 中药药对、复方及制剂的作用靶点及机制

主要效应	药对/复方/制剂	模型	信号靶点	主要作用机制	协同作用机制
抑制滑膜炎症	当归-羌活	CIA 小鼠	p-ERK、p-JNK、p-p38	降低 TNF-α、IL-1β 的水平	—
	苟甘附子汤	CIA 小鼠	p-JNK、p-p38、p-ERK	下调 TNF-α、IL-1β、IL-6、IFN-γ 和 IL-17 的表达	—
	防己黄芪汤	CIA 小鼠	p38、ERK、JNK	抑制 TNF-α、IL-1β、IL-6 的产生	—
	清肝调脂通络方	CIA 小鼠	p38、ERK	降低 TNF-α、IL-1β、IL-6 的水平	—
	蠲痹颗粒	抗 CD3 单克隆抗体诱导的 T 淋巴细胞	ERK、p38	抑制 IFN-γ、IL-17A、IL-6 的水平	抑制 T 淋巴细胞活化增殖
抑制滑膜异常增生	身痛逐瘀汤	CIA 小鼠	p38	促进 RA-FLS 凋亡	—
	二妙散	AA 大鼠	JNK、ERK	抑制 RA-FLS 增殖	抑制 TNF-α、IL-1β、IL-6 的产生
抑制关节软骨破坏	十味乳香丸	CIA 小鼠	p38、ERK1/2	抑制软骨细胞凋亡	下调 TNF-α、IL-1β、IL-6 和 IL-17 的表达
	元胡止痛口服液	CIA 小鼠	p-ERK、p-p65	抑制成骨细胞的分化	下调 TNF-α、IL-1β、IL-6 和 IL-17 的表达

注: CIA 为胶原诱导性关节炎, AA 为佐剂诱导的关节炎, p38 为一类丝裂原活化蛋白激酶(MAPK), TNF-α 为肿瘤坏死因子-α, IL 为白细胞介素, JNK 为 c-Jun 氨基末端激酶, ERK 为细胞外信号调节激酶, IFN-γ 为 γ 干扰素, RA-FLS 为类风湿关节炎-成纤维样滑膜细胞, p65 为核因子-κB 转录因子家族的核心成员之一, “—”表示未提及。

4 讨论

中药活性成分及复方能通过抑制 MAPK 信号通路的异常激活,从调节免疫、抗炎、保护组织等方面干预 RA 病理过程,这与中医“扶正祛邪、通络止痛”的治疗目标相契合,并为中西医结合防治 RA 提供了理论融合的新路径。上述研究表明,RA 的骨破坏环节由 NF-κB 信号通路率先启动,再由 p38 或 ERK 参与持续激活,而部分中药能通过调控 p38 和 ERK 的磷酸化以及 MMPs 的表达,来抑制 MAPK 与 NF-κB 两条信号通路对骨破坏的协同作用,这与中医多靶点、整体调节的治疗特色高度契合。更值得关注的是,当归和羌活药对研究突破传统单药研究方式,从中药配伍理论出发,揭示了中药之间的协同作用机制,为中药复方的现代化研究提供了新思路。

总之,MAPK 信号通路在 RA 发病中扮演关键角色。其 3 个亚通路的激活也与 RA 滑膜炎症及骨破坏的发展密切相关。中药活性成分、复方可通过抑制 MAPK 信号通路,减少促炎性细胞因子的产生、抑制 RA-FLS 的增殖、减轻软骨破坏,从多个病理环节对抗 RA。然而,当前研究仍存在着可深化空间,通过总结发现其中还存在一些不足:①由于众多研究侧重点不同,中药对炎症因子的调控、细胞的增殖与迁移、软骨的保护等环节尚未形成系统性的阐释,中药对各环节的调控作用是否具有级联关系抑或是相互独立仍需进一步深化研究;②基于中药配

伍的协同机制研究仍存在着不足;③相关研究多为动物模型,未来的研究应开展临床大样本、多中心的随机对照试验;④中药活性成分与 MAPK 信号通路调控的量-效关系尚缺乏系统性研究;⑤中药调控 MAPK 信号通路的详细机制尚缺乏,特别是在基因和分子层面的研究报道较为有限。综上,今后可从经典方剂及针灸、敷贴等中医特色疗法对 MAPK 信号通路的调控作用做更深入的研究。

参考文献:

[1] FINCKH A, GILBERT B, HODKINSON B, et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis [J]. Nat Revi Rheumatol, 2022, 18(10): 591-602.

[2] DING Q, HU W, WANG R, et al. Signaling pathways in rheumatoid arthritis: implications for targeted therapy [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 68.

[3] ZHOU Y, LI P, ZHI Z, et al. Vanillic acid ameliorates collagen-induced arthritis by suppressing the inflammation response via inhibition of the MAPK and NF-κB signaling pathways [J]. Inflammopharmacology, 2025, 33(4): 1949-1963.

[4] AIHAITI Y, CAI Y S, TUE RHONG X, et al. Therapeutic effects of naringin in rheumatoid arthritis: network pharmacology and experimental validation [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 672054.

[5] YANG Y J, LU L J, WANG J J, et al. Tubson-2 decoction ameliorates rheumatoid arthritis complicated with osteoporosis in CIA rats involving isochlorogenic acid A regulating IL-17/MAPK pathway [J]. Phytomedicine, 2023, 116: 154875.

[6] HE Y, MENG X. MAPK signaling: Emerging roles in lateral root formation [J]. Trends Plant Sci, 2020, 25(2): 126-129.

[7] LU M, WANG Y, ZHAN X. The MAPK pathway-based drug

- therapeutic targets in pituitary adenomas [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 330.
- [8] GUO Y J, PAN W W, LIU S B, et al. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(3): 1997-2007.
- [9] KANAI T, KONDO N, OKADA M, et al. The JNK pathway represents a novel target in the treatment of rheumatoid arthritis through the suppression of MMP-3 [J]. *J Orthop Surg Res*, 2020, 15(1): 87.
- [10] WANG Y, HAN C C, CUI D, et al. Is macrophage polarization important in rheumatoid arthritis? [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 50: 345-352.
- [11] POURCET B, DUEZ H. Circadian control of inflammasome pathways: implications for circadian medicine [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1630.
- [12] WYNN T A, CHAWLA A, POLLARD J W. Macrophage biology in development, homeostasis and disease [J]. *Nature*, 2013, 496(7446): 445-455.
- [13] CUTOLO M, CAMPITIELLO R, GOTELLI E, et al. The role of M1/M2 macrophage polarization in rheumatoid arthritis synovitis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 867260.
- [14] TARDITO S, MARTINELLI G, SOLDANO S, et al. Macrophage M1/M2 polarization and rheumatoid arthritis: A systematic review [J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18(11): 102397.
- [15] PAN H, HUANG W, WANG Z, et al. The ACE2-ang-(1-7)-mas axis modulates M1/M2 macrophage polarization to relieve CLP-induced inflammation via TLR4-mediated NF- κ B and MAPK pathways [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 2045-2060.
- [16] LU N, MALEMUD C J. Extracellular signal-regulated kinase: A regulator of cell growth, inflammation, chondrocyte and bone cell receptor-mediated gene expression [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(15): 3792.
- [17] NAH S S, WON H J, HA E, et al. Epidermal growth factor increases prostaglandin E2 production via ERK1/2 MAPK and NF- κ B pathway in fibroblast like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatol Int*, 2010, 30(4): 443-449.
- [18] TANG M, ZHU W J, YANG Z C, et al. Brucine inhibits TNF- α -induced HFLS-RA cell proliferation by activating the JNK signaling pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(1): 735-740.
- [19] LIN Y P, SU C C, HUANG J Y, et al. Aberrant integrin activation induces p38 MAPK phosphorylation resulting in suppressed Fas-mediated apoptosis in T cells; implications for rheumatoid arthritis [J]. *Mol Immunol*, 2009, 46(16): 3328-3335.
- [20] MA Z, PENG L, SHENG Y, et al. Anti-inflammatory effect of columbianadin against D-galactose-induced liver injury *in vivo* via the JAK2/STAT3 and JAK2/p38/NF- κ B pathways [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024, 17(3): 378.
- [21] 王鹤霏. 络石藤中木脂素抗类风湿关节炎的药效学及作用机制研究 [D]. 桂林: 桂林医学院, 2024.
- [22] MENG M, WANG L, YAO Y, et al. Ganoderma lucidum polysaccharide peptide (GLPP) attenuates rheumatic arthritis in rats through inactivating NF- κ B and MAPK signaling pathways [J]. *Phytomedicine*, 2023, 119: 155010.
- [23] CAO Y, SMITH W, YAN L, et al. Overview of cellular mechanisms and signaling pathways of piceatannol [J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2020, 15(1): 4-10.
- [24] GAO X, KANG X, LU H, et al. Piceatannol suppresses inflammation and promotes apoptosis in rheumatoid arthritis-fibroblast-like synoviocytes by inhibiting the NF- κ B and MAPK signaling pathways [J]. *Mol Med Rep*, 2022, 25(5): 180.
- [25] WU S S, XU X X, SHI Y Y, et al. System pharmacology analysis to decipher the effect and mechanism of active ingredients combination from herb couple on rheumatoid arthritis in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 288: 114969.
- [26] 李培虎, 付小娟, 肖剑伟. 加味芍甘附子汤辅助治疗活动期类风湿关节炎疗效观察 [J/OL]. *辽宁中医杂志*, 2024 [2025-03-03]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1128.R.20240611.0919.002>.
- [27] 李培虎, 付小娟, 肖剑伟. 加味芍甘附子汤联合甲氨蝶呤对活动期类风湿关节炎患者疾病活动度、类风湿因子及血清 IL-17、IL-6 的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2025, 52(1): 79-82.
- [28] 刘亚伟, 马俊福, 谷慧敏, 等. 加味芍甘附子汤联合温灸对寒湿痹阻型活动期类风湿关节炎患者免疫功能和血清 IL-1 β 、IL-6、IL-18 的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2024, 24(22): 4247-4249.
- [29] 陈超, 夏世平, 丁慧琴. 加味芍甘附子汤治疗活动期类风湿关节炎寒湿痹阻证疗效及对炎症因子的影响 [J]. *浙江中医杂志*, 2024, 59(3): 206-208.
- [30] SHI L, ZHAO Y, FENG C, et al. Therapeutic effects of shaogan fuzi decoction in rheumatoid arthritis: Network pharmacology and experimental validation [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 967164.
- [31] 陈虹伊, 许超. 防己黄芪汤治疗类风湿关节炎的临床与基础研究进展 [J]. *风湿病与关节炎*, 2024, 13(7): 62-65, 80.
- [32] ZHANG W, GUO H, LI L, et al. Network pharmacology-based strategy integrated with molecular docking and *in vitro* experimental validation to explore the underlying mechanism of fangji huangqi decoction in treating rheumatoid arthritis [J]. *ACS Omega*, 2024, 9(29): 31878-31889.
- [33] 刘禹全, 崔宏伟, 吕新亮, 等. 清肝调脂通络方治疗类风湿关节炎合并血脂异常作用机制 [J]. *内蒙古医科大学学报*, 2024, 46(4): 370-375.
- [34] 刘维超, 李玲玉, 万春平, 等. 薏苡颗粒对胶原诱导性关节炎小鼠 Th17/Treg 细胞平衡调控作用的研究 [J]. *风湿病与关节炎*, 2014, 3(4): 31-33, 38.
- [35] 邹楠婷, 吴招, 顾茜兰, 等. 薏苡颗粒醇提物调控 MAPK 信号转导抑制 T 细胞活化效应机制的研究 [J]. *云南中医学院学报*, 2022, 45(3): 35-40.
- [36] CHEN Q, DENG S, DENG M, et al. Therapeutic synergy of Triptolide and MDM2 inhibitor against acute myeloid leukemia through modulation of p53-dependent and -independent pathways [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2022, 11(1): 23.

(下转第 100 页)