

中药干预NF- κ B信号通路在类风湿关节炎治疗中的作用机制研究

查宏滨¹, 姜益常^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院骨伤三科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年6月15日; 录用日期: 2025年7月9日; 发布日期: 2025年7月15日

摘 要

类风湿关节炎(RA)是一种慢性自身免疫性和炎症疾病, 通常累及全身四肢小关节, 造成增生性滑膜组织炎症, 血管翳的形成, 进行性侵蚀关节软骨和软骨下骨, 导致关节囊受损、关节功能受限、关节畸形等不可逆性破坏。RA发病机制复杂, 涉及多通路多种细胞和分子。核因子 κ B (NF- κ B)信号通路在RA的发病过程中起着关键作用。近年来, 中药在RA治疗中的应用日益广泛, 其通过多靶点、多途径干预NF- κ B信号通路, 发挥抗炎、免疫调节和关节保护作用。本文综述了中药干预NF- κ B信号通路在RA治疗中的作用机制, 探讨了中药单体、复方及活性成分对NF- κ B通路的调控作用, 为中药治疗RA的现代化和国际化提供理论依据。

关键词

类风湿关节炎, 中医药, NF- κ B信号通路

Study on the Mechanism of Action of Chinese Herbal Medicine Intervention in the NF- κ B Signaling Pathway for the Treatment of Rheumatoid Arthritis

Hongbin Zha¹, Yichang Jiang^{2*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Orthopedics and Traumatology III, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

*通讯作者。

文章引用: 查宏滨, 姜益常. 中药干预 NF- κ B 信号通路在类风湿关节炎治疗中的作用机制研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(7): 936-943. DOI: 10.12677/acm.2025.1572075

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune and inflammatory disease that typically affects the small joints of the limbs, leading to proliferative synovial tissue inflammation, pannus formation, and progressive erosion of articular cartilage and subchondral bone. These pathological changes result in irreversible damage, including joint capsule impairment, restricted joint function, and joint deformities. The pathogenesis of RA is complex, involving multiple pathways, cells, and molecules. The nuclear factor kappa B (NF- κ B) signaling pathway plays a critical role in the development of RA. In recent years, traditional Chinese medicine (TCM) has been increasingly applied in RA treatment, exerting anti-inflammatory, immunomodulatory, and joint-protective effects by targeting the NF- κ B signaling pathway through multiple mechanisms. This review summarizes the mechanisms by which TCM intervenes in the NF- κ B pathway for RA treatment, exploring the regulatory effects of TCM monomers, compound formulations, and active components on the NF- κ B pathway. The findings provide a theoretical foundation for the modernization and internationalization of TCM in RA therapy.

Keywords

Rheumatoid Arthritis, Traditional Chinese Medicine, NF- κ B Signaling Pathway

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

类风湿关节炎(RA)是一类以四肢关节对称性肿胀、疼痛、晨僵、活动受限为特征的慢性自身免疫性疾病,病理特征表现为血管翳的形成、滑膜增生、关节不可逆的侵蚀破坏,最终进展为关节肿胀、畸形、甚至残疾[1]。流行病学调查结果显示,RA以0.5%~1.0%的发病率遍及全球,而在我国为0.2%~0.4%,患病人数已超过500万,各个年龄段均有分布,并且具有遗传倾向性[2][3]。目前主流治疗方案为非甾体抗炎药、糖皮质激素和免疫抑制剂,但长期服用会影响肠胃、肝肾功能[4],产生多种不良反应。同时,经大量临床实践发现[5],RA在西医主流治疗方案下,仍有大量患者临床症状未能明显缓解,抑或停药后复发。中医药治疗RA类痹症历史悠久、疗效显著,通过多通路、多途径、多靶点防治RA。而本文以NF- κ B为主要通路,探究近年来中医药治疗RA机制,现总结如下。

2. NF- κ B 的分子特征与信号转导机制

2.1. NF- κ B 的生物学特性

核因子- κ B (Nuclear factor kappa B, NF- κ B)因与B细胞中轻链免疫球蛋白相互作用而被发现,是一类可与核DNA上多种 κ B基因位点特异性结合而介导细胞内信号传导的重要蛋白因子,负责调控组织细胞增殖凋亡、机体免疫应答、炎症因子表达以及相关基因的翻译。NF- κ B二聚体是由Rel蛋白家族成员RelA(p65)、RelB、c-Rel、NF- κ B1(p50/p105)和NF- κ B2(p52/p100)五个结构蛋白之间两两结合形成同源或异源二聚体[6],P65/P50是最常见的异源二聚体。Rel蛋白单体都含有一个由300个氨基酸组成的Rel同源结

构域(Rel Homology Domain, RHD), 主要负责核与核 DNA、NF- κ B 抑制蛋白(inhibitor of NF- κ B, I κ B)的结合、核定位以及蛋白成员之间的二聚体化[7]。Rel 成员又根据其结构功能可分为两类: 其中 P65、RelB、c-Rel 的 C 端存在反式激活结构域(transactivation domain, TADs) [8]为一类, 形成的二聚体可激活核 DNA 靶基因片段; P105、P100 作为 p50、p52 的前体蛋白, 其 C 端区域含有的锚蛋白重复序列的可被蛋白酶体水解, 释放 p50、p52。但 p50、p52 不含 TAD, 所形成的同源二聚体对目标靶基因的转录存在抑制作用而游离于胞质, 但与 P65、RelB、c-Rel 形成的异源二聚体仍然具有转录作用[9]。

2.2. NF- κ B 信号通路

静息状态下, NF- κ B 通常与 I κ B 结合形成三聚体复合物而保持失活状态隔离于各类细胞胞质中[10]。信号轴由 NF- κ B 转录因子、NF- κ B 抑制蛋白(I κ B)和 I κ B 激酶(inhibitor of kappa B kinase, IKK)复合物构成。I κ B 家族包括 I κ B α 、I κ B β 、I κ B γ 、Bcl-3。IKK 复合体由 IKK α 、IKK β 、IKK γ 亚基构成。通常情况下, 当细胞受到各种各样的刺激时会使 I κ B 激酶活化, 泛素化降解 I κ B 抑制蛋白, 释放 NF- κ B 二聚体入核, 转录表达炎症因子。

2.3. NF- κ B 信号通路的激活模式

1) 经典激活途径: 在各种模式识别受体(PRR)、T 细胞受体(TCR)、促炎因子等的作用下, 抑制性 I κ B 激酶(IKK)复合体(IKK α /IKK β /IKK γ)发生磷酸化依赖性激活, 诱导 I κ B 发生磷酸化和泛素化降解, 导致胞质释放 P65/P50 游离二聚体入核, 促进信号通路下游炎症相关因子基因的转录和翻译, 从而介导先天性和适应性免疫细胞快速发生 NF- κ B 经典途径的激活[11]。

2) 非经典激活途径: NF- κ B 诱导激酶(NIK)是非经典 NF- κ B 途径的核心成分, 由肿瘤坏死因子受体 TNFR 超家族成员靶向激活, 在通路中触发 IKK α 的激活, 接着 IKK α 磷酸化 P100 羧基末端丝氨酸残基, 通过募集 E3 泛素连接酶介导 p52 前体蛋白 p100 的泛素化, 诱导 p100 的 C 端 I κ B 样结构同源区的选择性降解, 中断 p100 的 I κ B 样(NF- κ B 抑制剂)功能, 导致 p52 的释放以及促使 p52/RelB 异源二聚体核转位[12], 促使炎症靶基因的转录。与经典 NF- κ B 途径的迅速激活相比, 非经典途径信号传导具有缓慢、持久稳定性。

3. NF- κ B 信号网络在类风湿关节炎中的病理作用

3.1. TLR/My D88/NF- κ B 通路与滑膜炎症

在 TLR/My D88/NF- κ B 信号通路介导的炎症级联反应中, Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)家族 TLR4 受体的表达在炎症发生过程中起重要作用[13]。白细胞介素-1 受体相关激酶(IRAK1)是 Toll/IL-1 受体(Toll-Interleukin-1 receptor, TIR)家族信号传导中的重要接头蛋白, 包含一个保守的丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白激酶结构域(kinase domain, KD)和死亡结构域(Death Domain, DD) [14], 是 NF- κ B 通路中重要接头分子, 其死亡结构域可有介导与 My D88 的衔接作用[15]。肿瘤坏死因子受体 6 (TRAF6)是肿瘤坏死因子(tumornecrosis factor, TNF)超家族中唯一能直接介导 IRAK1/NF- κ B 信号传导通路蛋白。

MyD88 作为通路中重要接头蛋白受体分子, 是信号传导的一个重要节点: 根据 My D88 是否参与炎症通路分为 My D88 依赖性和 My D88 非依赖性通路。MyD88 依赖性途径: 活化的 TLR4 结合下游 My D88 蛋白分子, 可增加丝氨酸-苏氨酸蛋白 1 (IRAK1)激酶表达, 上调表达肿瘤坏死因子受体 6 (TRAF6), TRAF6 进一步募集转化生长因子- β 活化激酶(TGF- β activated kinase-1, TAK-1), 而后 TAK-1 在下游通路中激活 IKK 复合体, 磷酸化 I κ B, 释放核因子- κ B 入核, 促使炎症的发生[16]; MyD88 非依赖途径的激活则需要含有 Toll-IL-1R (TIR)结构域的接头蛋白(TRIF-related adaptor molecule, TRAM), 在内涵体类激活

后与 TIR 接头子蛋白 TRIF 形成 TRIF-TRAM 信号通路[17], 紧接着募集 TRAF6, 在细胞内完成 My D88 非依赖信号传导。

3.2. NF- κ B/Bcl-2 轴调控 FLS 凋亡抵抗

BCL-2 蛋白家族依据其功能分为抗凋亡蛋白(BCL-2、BCL-XL)和促凋亡蛋白(BAX、BAK), 其中 BCL-2 和 BAX 蛋白作为调控细胞凋亡的主要因子, 当 BCL-2 占优势时, 启动线粒体外膜成孔反应增加线粒体外膜通透性(MOMP), 使促凋亡因子(细胞色素 c)从线粒体膜间隙 (IMS)转移至胞质溶胶, 启动 caspase 级联反应, 促使细胞凋亡, 而 BCL-2 可阻断这一过程[18]。相关资料表明[19], NF- κ B 抑制蛋白(I κ B)经磷酸化降解释放 P65/P50 二聚体入核, 激活 BCL-2 基因序列, 使 BCL-2 蛋白在 RA-FLS 细胞中呈高表达状态, BCL-2/BAX 比值升高, 滑膜增生。而阻断 NF- κ B 通路或沉默 BCL-2 基因的表达可明显减少 TNF- α 、IL-1 β 炎性因子的生成, 抑制滑膜增生, 促进 FLS 细胞程序性死亡[20]。

4. 中医对 RA 的认识

RA 根据临床表现在中医学里应归属于“痹症、历节、尪痹”类疾病。《圣济总录》[21]: “历节风者, 由血气衰弱, 为风寒所侵, 血气凝涩, 不得流通关节, 诸筋无以滋养, 真邪相搏, 所历之节, 悉皆疼痛, 故为历节风也。痛甚则使人短气汗出, 肢节不可屈伸”, 说明历节病属于本虚标实之证, 既脏腑气血虚弱, 又为风寒湿邪侵袭, 血行迟滞, 滞留于筋脉关节, 不通则痛发而为病。而中医治疗 RA 有以扶正祛邪、通经活络为主的汤药内治法, 也包括针灸、按摩、熏洗、穴位贴敷等诸多外治法, 历史悠久, 疗效显著[22]。但因具体机制不明, 现代学者从中药、复方的多种有效成分进行了实验研究, 现将部分成果总结如下。

5. 中药干预 NF- κ B 信号通路的作用机制

5.1. 中药单体化合物

1) 丹参酮 IIA: 研究显示, 磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, P13K)和蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB, 又称 AKT)在 RA-FLS 细胞生命周期进展过程中发挥着重要作用, 促进着细胞炎性分泌, 增殖, 凋亡等进程。相关实验显示, 经丹参酮 IIA 浸润处理后可减弱 P13K/AKT 通路信号[23], 降低 RA-FLS 细胞活力, 促进 RA-FLS 细胞凋亡; 孟如丹[24]研究显示, 丹参酮 IIA 可使 P13K/AKT/NF- κ B 信号级联反应降低, 下调 P13K 的活性, 减少 AKT 的活化, 进一步抑制 I κ B 激酶的激活, 程序性降低 NF- κ B 信号轴下游炎症因子的表达, 从而控制软骨细胞病理过程; 结合上述可知, 丹参酮 IIA 可通过干预 P13K/AKT/NF- κ B 信号轴, 在 RA 的病程中呈现出多方向多部位治疗作用。

2) 龙须藤: 张玉琴[25]研究显示, 在 TLR4/NF- κ B 信号通路中, 龙须藤提取物能减少 TLR4、MyD88、NF- κ B 的产生, 进一步降低 TNF- α 、IL-6 等炎症因子的释放, 对类风湿关节炎患者具有积极治疗效果。

3) 苍耳子提取物: 江海[26]等研究证实, 用苍耳子提取物(XF)在体外运用 MST 检测法、流式细胞术以及蛋白质印迹分析法对 HFLS-RA 细胞进行培养, 观察其增殖凋亡情况, 结果显示 XF 以浓度依赖性方式显著降低 HFLS-RA 细胞活性, 提高细胞凋亡百分比, 抑制 NF- κ B p65 和 β -catenin 蛋白表达; 其机制可能是通过阻断 NF- κ B 以及 Wnt/ β -catenin 信号转导通路, 减少 I κ B 降解, 降低胞质中 NF- κ B p65 和 β -catenin 的水平含量, 抑制下游通路炎症因子的合成释放, 缓解滑膜组织的过度增殖, 达到治疗 RA 炎症的效果。

4) 三七皂苷: 研究显示, 三七皂苷(NG-R1)可降低经 TNF- α 诱导后的淋巴内皮细胞(LEC)活性, 抑制炎性因子分泌, 减少淋巴平滑肌细胞(LSMC)凋亡; 同时剂量依赖性减弱炎症激发因子 TNF- α 对 LEC 的

刺激, 阻断 NF- κ B 抑制蛋白 IKK α/β 和 P65 的磷酸化, 减少 P65 核易位, 对 NF- κ B 通路呈负性调控作用; 实验结果表明, 三七皂苷(NG-R1)可通过改善炎症组织淋巴回流功能、下调血清炎症因子浓度, 干预 NF- κ B 信号转导通路, 改善小鼠踝关节滑膜组织损伤、关节软骨侵蚀病理进展, 缓解 TNF-Tg 小鼠踝关节畸形肿胀, 为 RA 治疗提供了新方向[27]。

5) 白芍总苷: 白芍总苷(total glucosides of paeony, TGP)是于毛茛科植物芍药(*Paeonia lactiflora* Pall)干燥根中提取的生物活性化合物, 具有镇痛、抗炎及免疫调节作用[28], 在对类风湿关节炎的治疗中具有可观前景。马运锋[29]实验结果显示, 白芍总苷可以逆转 miR-34a 在 FLS 组织中的低量性表达, 降低 RAFLS 细胞活性, 上调 RA 滑膜细胞凋亡率, 同时在 NF- κ B 信号通路中抑制 P-P65、P-PI κ B α 的生成, 下调胞质中炎症因子 IL-6、TNF- α 的含量水平。综合以上结果推断, 在 miR-34a/NF- κ B 信号轴中, TGP 可能通过增强 miR-34a 的表达从而减弱 NF- κ B 通路级联反应信号传导, 从而抑制炎症因子的释放和 FLS 的增殖。

6) 淫羊藿苷: 体外研究发现[30], 淫羊藿主要成分淫羊藿苷(ICA)处理 RF-FLS 后可促进核因子 E2 相关因子(Nrf2)的表达和核易位, 显著逆转了 RA 患者中 tribble (TRIB)同源蛋白 TRIB1 的低水平含量, 而 TRIB1 作为 TLR2/NF- κ B 通路中的上游重要调节因子, 可减弱 TNF- α 对 IL-6、IL-8 等炎症因子的促释放作用并遏制 RA 患者 FLS 中 TLR2、p-p65 和 p-I κ B 蛋白的高表达, 从而抑制 FLS 细胞的增殖并促进其凋亡。综上所述, 淫羊藿苷可通过激活 Nrf2, 进而促进 TRIB1 高表达, 抑制 TLR2/NF- κ B 通路中相关炎症因子生成, 从而减轻炎症反应。

7) 重楼皂苷: 重楼皂苷(PPI)作为百合科植云南重楼干燥根茎的主要生物活性成分, 具有止痛、抗炎、抗肿瘤等作用[31]。王琼团队研究发现[32], 重楼皂苷(PPI)可大量减少 CIA 小鼠踝关节中的巨噬细胞炎症浸润, 缓解了小鼠踝关节滑膜炎性损伤。体外实验发现, PPI 可阻断原代骨髓来源的巨噬细胞(BMM)中 NF- κ B 信号通路, 抑制 IKK α/β 和 p65 的磷酸化, 显著下调了腹膜解析的巨噬细胞(PEM)胞核中 p65 的水平, 显著降低作为响应脂多糖(LPS)或干扰素(IFN- γ)刺激 BMM 的关键促炎细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 的生成。综合以上结果可推断出 PPI 可能通过抑制 NF- κ B 信号传导发挥抗 RA 炎症作用。

5.2. 中药复方

1) 新痹痛灵: “痛痹灵”由全国名老中医汪屡秋教授基于朱丹溪上中下治痹明方化裁而来, 后经汪悦教授多年临床总结和精简得出由麻黄、桂枝、防风、青风藤等 6 味中药组成的新痹痛灵临床疗效进一步提高。景嵘月[33]在对 RSC-364 细胞和 CIA 大鼠的体外研究中证实, 新痹痛灵可显著下调 HMGB1/NF- κ B 信号轴中下游相关炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的表达和 mRNA 的转录, 改善大鼠关节滑膜组织病理状态; 实验表明, 新痹痛灵可降低 HMGB1-LPS 复合物诱导下的 RSC-364 细胞功能活性, 显著减少 NF- κ B 下游通路中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 以及相关 mRNA 的表达, 同时增强 NF- κ B 抑制蛋白 I κ B α 功能活性, 降低胞质 NF- κ B p65 的水平含量。结合上述实验分析, 新痹痛灵减轻炎症机制可能是通过干预 HMGB1/NF- κ B 信号转导下游炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的生成, 有效缓解 RA 炎症。

2) 断藤益母汤: 相关研究显示[34], 断藤益母汤可降低 LPS 刺激下 IKK、I κ B α 的磷酸化, 抑制 NF- κ B 的活化以及 IL-6 和 MMP-9 相关因子表达, 对 RA 患者软骨病变有一定的治疗意义。

3) 白仙风汤: 在 PI3K-Akt/NF- κ B 信号通路中, PI3K 的 P85 调节亚基的磷酸化可以激活 PI3K 信号通路并加速 Akt 磷酸化, 激活 NF- κ B 信号轴, 诱发 RA 炎症反应。魏欣[35]团队在动物实验模型中显示, 白仙风煎剂可干预 PI3K-Akt/NF- κ B 信号级联反应, 以剂量依赖性方式减少胶原蛋白 II 的降解, 控制凋亡蛋白 cleaved-caspase8、cleaved-caspase3 在软骨组织中的过度表达, 差异性降低 MMP9、TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 蛋白生成, 抑制大鼠软骨基质炎症破坏, 控制佐剂大鼠关节炎的发展。

4) 温经蠲痹汤: 基于网络药理学分析和体外大鼠实验验证对比发现, 经蠲痹汤灌胃给药后的大鼠踝

关节滑膜组织中 P65 蛋白表达降低, 抑制 NF- κ B 信号转导通路活性, 减少下游炎症因子的生成, 对 RA 呈保护作用[36]; 同时, RA 滑膜巨噬细胞(synovial macrophages, SM)在类风湿关节炎的进展过程中起着重要作用[37], 临床数据显示, 温经蠲痹汤可调控 SM 的极化方向, 阻断其向 M1 型巨噬细胞(促炎型)和增强其向 M2 型巨噬细胞(抑炎型)极化, 降低 M1/M2 比值[38], 这为以后有望通过靶向调控巨噬细胞的双重代谢功能研制特效药提供了临床基础。

5) 薏苡仁方: 实验研究显示, 中医薏苡仁汤相较于单纯西药治疗 RA 患者在关节晨僵、肿胀、压痛的缓解程度方面有显著的优势, 同时具有免疫调节、抑制骨关节滑膜的破坏增殖功能, 发挥抗炎止痛作用[39]; 有关资料显示薏苡仁方可能是通过下调 HIF-1 α /VEGF 信号通路活性, 抑制滑膜缺氧状态下转录因子 HIF-1 α 的激活, 进一步阻断其与血管内皮生长因子-A (VEGF-A)结合, 减少血管翳以及微血管的生成, 拮抗关节滑膜不可逆破坏进程[40]。

6) 独活寄生汤: 独活寄生汤出自孙思邈所著《备急千金要方》, 具有祛风湿、止痹痛、益肝肾、补气血之功效。王岚[41]实验研究发现, 独活寄生汤有效成分洋川芎内脂I, 可拮抗因 TNF- α 刺激淋巴管内皮细胞(LECs)导致的 iNOS、IL-6、IL-1、TNF- α 等炎症因子 mRNA 的大量表达, 抑制 P65、IKK α/β 蛋白的磷酸化, 降低 P65 入核率, 减弱 NF- κ B 信号传导功能, 缓解 RA 的发展; 同时陈文锦研究发现[42], 汤药中龙胆碱、茯苓酸等生物活性成分还可调控 IKK α 、P65、炎症小体 3 (NLRP3)、凋亡相关点样蛋白(ASC)、半胱天冬酶-1 (Caspas-1)等蛋白因子的生成, 在 NLRP3/NF- κ B 信号通路中呈负性调控作用, 对关节滑膜及软骨的侵蚀破坏具有保护作用, 从而抑制炎症发展。

7) 四神煎: 类风湿关节炎患者病情迁延, 绵延不愈, 最易发生气阴两虚。而功效主以益气养阴、通络止痛之四神煎药简量大、功专效宏, 可有效改善 RA 患者晨僵、关节肿胀、口干眼燥、乏力等临床症状, 疗效良好。相关报道显示, 四神煎可减弱 RA 小鼠关节滑膜细胞中白细胞介素-1 受体相关激酶(IRAK1)、TRAF6、IKK 等炎症介质的高表达, 抑制下游 NF- κ B 通路的激活, 减弱 p65 核积累, 从而降低 TNF- α 、IL-6、IL-1 等炎症因子释放及相关 mRNA 的生成, 从而推断四神煎可能通过调控 IRAK1/IKK/NF- κ B 信号通路[43], 缓解小鼠 RA 关节肿胀。

6. 总结和展望

综上所述, 中药单体或复方有效成分通过多途径、多方式干预 NF- κ B 周围关键节点或通路, 抑制滑膜增生, 修复软骨细胞, 达到缓解症状的目的。虽说到目前为止中药研究取得了很大的成果, 但是在实验进展中仍然具有一定的不足需要完善。首先, 中药成分复杂, 在实验中往往会同时影响多条通路, 影响研究的准确性; 其次, 大多数研究还停留在体外动物研究层面, 而针对人体的实验相关文献仍然不足。但总的来说, 中医药为 RA 的治疗提供了多种思路, 其机制仍然欠缺, 希望以后能进行更充分、更仔细的研究, 为中医药治疗 RA 带来新的突破。

参考文献

- [1] Aletaha, D. and Smolen, J.S. (2018) Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA*, **320**, 1360-1372. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13103>
- [2] 雷翔, 高春升, 田逸群. 尪痹片联合甲氨蝶呤片治疗类风湿关节炎患者的药物经济学评价[J]. 中国药物经济学, 2020, 15(11): 5-9, 18.
- [3] Song, X., Wang, Y., Li, M., Duan, X., Li, H. and Zeng, X. (2021) Chinese Registry of Rheumatoid Arthritis: IV. Correlation and Consistency of Rheumatoid Arthritis Disease Activity Indices in China. *Chinese Medical Journal*, **134**, 1465-1470. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000001517>
- [4] 许飞, 李学军. 单味中药提取物防治类风湿性关节炎机制探究[J]. 神经药理学报, 2021, 11(3): 15-19.
- [5] Radu, A. and Bungau, S.G. (2021) Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*, **10**, Article 2857.

- <https://doi.org/10.3390/cells10112857>
- [6] Manou-Stathopoulou, S. and Lewis, M.J. (2021) Diversity of NF- κ B Signalling and Inflammatory Heterogeneity in Rheumatic Autoimmune Disease. *Seminars in Immunology*, **58**, Article ID: 101649. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2022.101649>
 - [7] 蔡颜嵘, 李凌倩, 卢芳国. 核因子- κ B 信号通路在类风湿关节炎患者中的作用[J]. 中国民康医学, 2015, 27(16): 70-72.
 - [8] Houser, J., Jendruchova, K., Knight, A. and Piskacek, M. (2023) The NF κ B Activation Domain Is 14-Amino-Acid-Long Variant of the 9aaTAD. *Biochemical Journal*, **480**, 297-306. <https://doi.org/10.1042/bcj20220605>
 - [9] 姜申易, 鲁静. NF- κ B 在类风湿关节炎中的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(1): 119-122.
 - [10] Birbach, A., Gold, P., Binder, B.R., Hofer, E., de Martin, R. and Schmid, J.A. (2002) Signaling Molecules of the NF- κ B Pathway Shuttle Constitutively between Cytoplasm and Nucleus. *Journal of Biological Chemistry*, **277**, 10842-10851. <https://doi.org/10.1074/jbc.m112475200>
 - [11] Yu, H., Lin, L., Zhang, Z., Zhang, H. and Hu, H. (2020) Targeting NF- κ B Pathway for the Therapy of Diseases: Mechanism and Clinical Study. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**, Article No. 209. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00312-6>
 - [12] Sun, S. (2017) The Non-Canonical NF- κ B Pathway in Immunity and Inflammation. *Nature Reviews Immunology*, **17**, 545-558. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.52>
 - [13] Ali, M., Yang, F., Jansen, J.A. and Walboomers, X.F. (2019) Lipoxin Suppresses Inflammation via the TLR4/MyD88/NF- κ B Pathway in Periodontal Ligament Cells. *Oral Diseases*, **26**, 429-438. <https://doi.org/10.1111/odi.13250>
 - [14] Kollwe, C., Mackensen, A., Neumann, D., Knop, J., Cao, P., Li, S., et al. (2004) Sequential Autophosphorylation Steps in the Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase-1 Regulate Its Availability as an Adapter in Interleukin-1 Signaling. *Journal of Biological Chemistry*, **279**, 5227-5236. <https://doi.org/10.1074/jbc.m309251200>
 - [15] 尹卫国, 肖建华. IRAK 家族在 TLR 介导的信号通路中的功能和意义[J]. 中南医学科学杂志, 2012, 40(2): 109-115.
 - [16] Uno, K. (2014) Novel Role of Toll-Like Receptors in *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Malignancy. *World Journal of Gastroenterology*, **20**, 5244-5251. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i18.5244>
 - [17] Kagan, J.C., Su, T., Horng, T., Chow, A., Akira, S. and Medzhitov, R. (2008) TRAM Couples Endocytosis of Toll-Like Receptor 4 to the Induction of Interferon- β . *Nature Immunology*, **9**, 361-368. <https://doi.org/10.1038/ni1569>
 - [18] Kale, J., Osterlund, E.J. and Andrews, D.W. (2017) BCL-2 Family Proteins: Changing Partners in the Dance towards Death. *Cell Death & Differentiation*, **25**, 65-80. <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.186>
 - [19] Li, L., Wu, W., Huang, W., Hu, G., Yuan, W. and Li, W. (2013) NF- κ B RNAi Decreases the Bax/Bcl-2 Ratio and Inhibits TNF- α -Induced Apoptosis in Human Alveolar Epithelial Cells. *Inflammation Research*, **62**, 387-397. <https://doi.org/10.1007/s00011-013-0590-7>
 - [20] 陈平, 杜小正, 王海东, 等. 从 NF- κ B/Bcl-2 信号通路调控成纤维样滑膜细胞凋亡角度探讨中医药抑制类风湿关节炎滑膜炎机制的研究进展[J]. 中医研究, 2024, 37(1): 87-91.
 - [21] 赵佶. 圣济总录[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2018.
 - [22] 赵敏, 马佳荣, 李莉, 等. 类风湿关节炎的中医病因病机及治疗研究进展[J]. 甘肃医药, 2024, 43(12): 1057-1060.
 - [23] 刘颖. 丹参酮-IIA 促进类风湿关节炎滑膜成纤维细胞凋亡的作用及机制[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连医科大学, 2019.
 - [24] 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.
 - [25] 张玉琴. 龙须藤抗类风湿关节炎的药效物质基础及作用机制研究[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建中医药大学, 2013.
 - [26] Jiang, H., Yu, H., Zheng, S., Wang, X., Hou, A., Kuang, H., et al. (2022) Effect of Xanthii Fructus Alcohol Extract on Proliferation and Apoptosis of HFLS-RA and Its Mechanism. *Medicine*, **101**, e32541. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000032541>
 - [27] Jiao, D., Liu, Y., Hou, T., Xu, H., Wang, X., Shi, Q., et al. (2022) Notoginsenoside R1 (NG-R1) Promoted Lymphatic Drainage Function to Ameliorating Rheumatoid Arthritis in TNF-Tg Mice by Suppressing NF- κ B Signaling Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 730579. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.730579>
 - [28] Huang, Y., Wang, H., Chen, Z., Wang, Y., Qin, K., Huang, Y., et al. (2019) Efficacy and Safety of Total Glucosides of Paeony Combined with Methotrexate and Leflunomide for Active Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis. *Drug Design, Development and Therapy*, **13**, 1969-1984. <https://doi.org/10.2147/dddt.s207226>
 - [29] 马运锋, 韩小飞, 苏国磊, 等. 白芍总苷对类风湿性关节炎滑膜细胞增殖、凋亡和炎性因子的影响[J]. 沈阳药科

- 大学学报, 2022, 39(6): 677-683.
- [30] Wu, Z., Xiang, Y., Zhu, X., Shi, X., Chen, S., Wan, X., *et al.* (2022) Icaritin Represses the Inflammatory Responses and Survival of Rheumatoid Arthritis Fibroblast-Like Synoviocytes by Regulating the Trib1/Tlr2/ NF- κ B Pathway. *International Immunopharmacology*, **110**, Article ID: 108991. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108991>
- [31] 王晓菲, 李鹏, 杨玥, 等. 重楼皂苷抗炎、抗氧化及抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 药物评价研究, 2023, 46(12): 2699-2708.
- [32] Wang, Q., Zhou, X., Zhao, Y., Xiao, J., Lu, Y., Shi, Q., *et al.* (2018) Polyphyllin I Ameliorates Collagen-Induced Arthritis by Suppressing the Inflammation Response in Macrophages through the NF- κ B Pathway. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article 2091. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02091>
- [33] 景嵘月. 新痹痛灵对 CIA 大鼠及 RSC-364 细胞中 HMGB1/NF- κ B 信号通路的影响研究[D]: [博士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2015.
- [34] 韩隆胤, 王强, 刘明岭, 等. 断藤益母汤调控 NF- κ B 通路减轻 LPS 诱导的软骨细胞炎症[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(6): 22-27.
- [35] Wei, X., Zhou, R., Chen, Y., Ma, G., Yang, Y., Lu, C., *et al.* (2022) Systemic Pharmacological Verification of Baixianfeng Decoction Regulating Tnf-Pi3k-Akt-Nf-Kb Pathway in Treating Rheumatoid Arthritis. *Bioorganic Chemistry*, **119**, Article ID: 105519. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105519>
- [36] Wang, R., Chen, X., Gong, S., Wang, B. and Xu, W. (2024) Interpreting the Pharmacological Mechanisms of Juanbi Recipe on Rheumatoid Arthritis through Network Pharmacology, Molecular Docking. *Annals of Joint*, **9**, Article 23. <https://doi.org/10.21037/aoj-23-72>
- [37] 王越业, 常艳, 魏伟. 巨噬细胞异常代谢在类风湿关节炎病理机制中的作用和研究进展[J]. 药学报, 2020, 55(12): 2827-2833.
- [38] 孙建, 陶丽红, 杭煜宇, 等. 温经蠲痹汤对寒湿痹阻证类风湿性关节炎患者的临床疗效[J]. 中成药, 2023, 45(3): 1036-1039.
- [39] 杨雪, 李素华, 丛珊, 等. 薏苡仁汤治疗寒湿痹阻型类风湿性关节炎有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 风湿病与关节炎, 2022, 11(4): 26-31, 66.
- [40] Xu, Q., Kong, H., Ren, S., Meng, F., Liu, R., Jin, H., *et al.* (2023) Coix Seed Oil Alleviates Synovial Angiogenesis through Suppressing HIF-1 α /VEGF-A Signaling Pathways via SIRT1 in Collagen-Induced Arthritis Rats. *Chinese Medicine*, **18**, Article No. 119. <https://doi.org/10.1186/s13020-023-00833-6>
- [41] 王岚. 独活寄生汤及有效单体洋川芎内酯I调节淋巴回流功能改善类风湿关节炎的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 淮南: 安徽理工大学, 2022.
- [42] 陈文锦. 独活寄生汤调节 NLRP3/NF- κ B 信号通路治疗膝骨关节炎的机制研究[D]: [博士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [43] 赵夜雨. 益气养阴通络中药复方干预类风湿关节炎的疗效及作用机制研究[D]: [博士学位论文]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.