

# 相关信号通路下桂枝芍药知母汤治疗类风湿关节炎研究进展

周子超, 张 弛

成都中医药大学临床医学院, 四川 成都

收稿日期: 2025年10月16日; 录用日期: 2025年11月28日; 发布日期: 2025年12月10日

## 摘 要

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种自身免疫性疾病。主要病理特征包括滑膜炎、炎症细胞浸润以及骨组织损伤等。临床上常见症状为对称性的多关节疼痛, 严重情况下可能导致关节畸形、关节功能下降甚至残疾。虽然RA的发病机制仍然不够清楚, 但大量临床观察和动物实验的证据都表明, 炎症与其发病及进展有着密切关系。提示抑制炎症反应或许是类风湿关节炎治疗的关键方向。桂枝芍药知母汤(Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction, GSZD)为治疗RA经典方剂, 通过检索近20年有关桂枝芍药知母汤治疗RA的文献资料, 作者如PubMed、WOSCC、CNKI、Wanfang、VIP, 以综述其炎症通路方面, 为进一步研究桂枝芍药知母汤联合靶向治疗提供了强有力的支持。概述其调控RA相关炎性信号通路的最新研究进展, 以理论指导桂枝芍药知母汤靶向治疗。

## 关键词

桂枝芍药知母汤, 类风湿性关节炎, 作用机制, 通路, 研究进展

# Research Progress of Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Based on Related Signaling Pathways

Zichao Zhou, Chi Zhang

School of Clinical Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

Received: October 16, 2025; accepted: November 28, 2025; published: December 10, 2025

## Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease. Its main pathological features include synovitis, inflammatory cell infiltration, and bone tissue damage. Common clinical symptoms are symmetrical polyarthritis pain. In severe cases, it may lead to joint deformity, decreased joint function, and even disability. Although the pathogenesis of RA is still not fully understood, a large amount of clinical observations and animal experiments have shown that inflammation is closely related to its onset and progression. This suggests that inhibiting the inflammatory response may be a key direction for the treatment of RA. Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction (GSZD) is a classic prescription for treating RA. By searching for literature on GSZD for RA treatment in the past 20 years in databases such as PubMed, WOSCC, CNKI, Wanfang, and VIP, this paper reviews its inflammatory pathways, providing strong support for further research on the combination of GSZD and targeted therapy. It summarizes the latest research progress on the regulation of RA-related inflammatory signaling pathways by GSZD, providing theoretical guidance for targeted therapy with GSZD.

## Keywords

Guizhi Shaoyao Zhimu Decoction, Rheumatoid Arthritis, Mechanism of Action, Signaling Pathways, Research Progress

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

风湿性关节炎(RA),是以临床主要表现为对称性关节疼痛、晨僵,病情进展到晚期可出现关节畸形,严重时甚至导致肢体功能丧失,对患者劳动能力和生活质量造成毁灭性影响的,是以慢性炎症性反应为核心特征的自身免疫疾病。据流行病学资料统计,RA在世界范围内发病率为0.5%~1.0%,而我国RA的发病率却呈持续上升趋势,不仅使患者的生存质量明显降低,而且使社会医疗体系的疾病负担加重[1]。

RA的发病机理非常复杂,主要分为三个阶段,首先是自身的免疫反应,然后是炎症反应,最后是关节的损伤。参与RA免疫反应过程的细胞诸多,比如,T细胞、B细胞以及巨噬细胞等等,主要发病机制是T细胞介导的免疫反应[2]。RA的免疫紊乱中,细胞因子具有必不可少的双重调节作用,可分为促炎类和抑炎类,主要有肿瘤坏死因子- $\alpha$  (Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、IL-17、IL-21、IL-23、IL-1 $\beta$ 等, TNF- $\alpha$ 主要来源于单核巨噬细胞,通过活化NF- $\kappa$ B和MAPK信号途径,促进滑膜成纤维细胞(Fibroblasts, FJLS)和免疫细胞的活化,诱导其它炎性因子(如IL-1, IL-6),趋化因子的产生,使滑膜炎症加重。IL-6主要由RA滑膜中的滑膜成纤维细胞和B细胞分泌,通过结合其受体(IL-6R)、GPL30,激活JAK-STAT信号通路,促进Th7细胞分化和B细胞活化,进一步放大炎症反应,使TNF- $\alpha$ 、IL-10可抑制滑膜巨噬细胞和T细胞分泌炎症介质,IL-33的促炎和抗炎双重作用,介导巨噬细胞的极化,均涉及RA炎症的调节消退,RA又是关节软骨和骨破坏、炎症因子促进OC形成、OC细胞同时加剧炎症的重要病理特征[3],其作用主要是关节软骨和骨损伤,炎症因子作用主要表现为关节软骨与骨破坏,炎症因素作用主要是关节软骨和骨骼破坏。针对细胞因子进行类风湿关节炎的防治是当前重要的研究领域,主要可以分为以下几种策略:直接靶向促炎因子及其受体,靶向T细胞、B细胞和Th17细胞,以及靶向细胞因子相关的信号通路等。众多研究表明,炎症介导的信号通路与多种疾病密切相关,

炎症反应被视为引发类风湿关节炎(RA)发生或病情进展的关键因素。因此, 调节炎症反应的过程可能会成为治疗类风湿关节炎的一个潜在目标。不足方面, 现有信号通路研究多聚焦于单一通路层面, 而对单一关键信号通路之间的交互作用及协同致病机制仍缺乏系统性探索。部分现有靶向药物的治疗应答率有限, 且长期使用易出现继发失效与不良反应[4]。

西医对 RA 的常规治疗主要包括使用改善病情的抗风湿药、非甾体抗炎药以及外科手术等。尽管这些治疗方式在临床上常常是联合使用的, 然而, 仍有一些患者的症状难以得到有效控制, 治疗效果并不理想。有研究表明, RA 的中药联合西药治疗, 对临床症状有明显的改善作用, 对治疗有改善作用, 并可降低不良事件的发生[5]。生物制剂也是随着类风湿关节炎研究的进一步深入而发展起来的。但前者对人体的副作用更多、危害更大, 而后者则因其昂贵且具备一定的使用条件而被大部分病人拒之门外。再加上生物制剂不但价格昂贵, 而且由于长期使用, 肿瘤的发生、感染的危险性或感染的几率可能会进一步提高, 所以它的临床应用受到了一定的限制[6]。

RA 在中医中被归类为“痹病”, 也被称为“历节风”“鹤膝风”或“尪痹”。中医在治疗 RA 时认为, 其内因主要是正气不足和诸虚内存。风寒湿热等外邪的侵袭属于外部因素, 内外邪气交汇则形成了痹症。经典名方桂枝芍药知母汤出自《金匱要略》中关于风、寒、湿并存的痹病症状与治疗, 其主要适用于风寒湿合并化热所引起的痹证, 在临床应用中效果显著。桂枝芍药知母汤的研究主要从其 RA 的影响的细胞因子和相关途径入手[7]。

桂枝芍药知母汤是临床治疗类风湿关节炎的经典良方, 桂枝芍药甘草麻黄生姜白术知母防风附子用法上药为主治风湿、类风湿关节炎的良方。方中九位药, 包括了其它经方的加减。该语句来源于张仲景的《金匱要略》, 其中提到: “诸肢节疼痛, 身体魁羸, 脚重如脱, 头眩短气, 温温欲吐, 桂枝芍药知母汤主之。”作为主要表现为关节疼痛, 肿胀, 以及关节功能紊乱的膝关节急性滑膜炎。其中, 与膝关节疼痛有相应联系的是“诸节疼痛”。而“身体魁羸”, 是指关节和上下部分的疼痛不相平, 阐述关节肿大程度。方中桂枝发汗解表, 助阳化气, 温通经脉。麻黄、附子、干姜与桂枝相配, 以温阳散寒为宜。与白术同用, 行气血、止痛。知母能清金泄热, 益气下水, 与麻黄配伍行利水之用, 防风与麻黄配伍驱邪外出, 甘草行气止痛, 调和诸药。最新研究显示桂枝芍药知母汤可调控炎症相关信号途径, 减少炎症因子的表达, 其中有效成分对炎症介质的释放有抑制作用, 对关节炎性反应有缓解作用。临床研究认为, 在治疗 RA 病人中, 桂枝芍药知母汤疗效显著。桂枝芍药知母汤通过对关节疼痛的减轻、关节功能的改善、炎症指标的降低等方面的评估, 被确认为治疗的安全有效之选[8]。

桂枝芍药知母汤在减少减轻患者症状, 改善生活质量方面具有独特优势, 通过细胞因子机制, 改善患者炎症及其病痛。通过检索近 20 年有关桂枝芍药知母汤治疗 RA 的文献资料, 作者如 PubMed、WOSCC、CNKI、Wanfang、VIP, 以综述其炎症通路方面, 为进一步研究桂枝芍药知母汤联合靶向治疗提供了强有力的支持。

## 2. Janus 激酶/信号转导和转录激活因子(Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription, JAK/STAT)信号通路

JAK/STAT 信号通路是在各种病理生理过程中发挥重要作用的细胞因子信号转导通路, 如免疫障碍、炎症和肿瘤等。由 JAK1、JAK2 (蛋白酪氨酸激酶 2)、JAK3、TYK2 等 4 名成员组成的 JAK/STAT 通路中的 JAK 酪氨酸激酶家族, 为高度保守受体。JAK 都用共同的区域称为同源区, JH1 和 JH2 称为激酶区, 与细胞因子结合, 其余的 JH3~JH7 调节 JAK 与其他激酶间相互作用。STAT 家族属于既具有信号传导功能, 又有转录激活功能的细胞质蛋白, 包括 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5、STAT6, 它的不同区域使它既能特异性识别, 并能与 JAK 结合, 又能转录活化, 弄过磷酸化参与调控途径, 因此, STAT

家族属于既具有信号传导功能又具有转录激活功能的细胞质蛋白, 其作用在于对通路的调控, 使其既能特异性识别, 又能结合 JAK 整个信号通路首先通过与特定的跨膜受体结合的配体来启动 JAK 的激活。JAK 本身不具有活性, 它与相应的受体结合(白介素、干扰素、生长因子), 从而激活位于细胞膜附近的受体磷酸化, 形成对接点, 与 STAT 蛋白结合, 形成同源或异二聚体的转录, 从而使 JAK 受体在细胞核调控的靶基因中进入细胞核调控。近年发现在 RA 发病过程中产生的细胞因子可与细胞表面受体结合, 活化 JAK2 激酶信号, 活化的 JAK2+激酶磷酸化 STAT3, 细胞膜表面的 STAT3 二聚化, 转位核内, 滑膜成纤维细胞, FLS 增值, 介导 CD4+ T 细胞分化为 Th17 和 Th1 细胞参与 RA 的炎症反应, 引起级联放大的炎症反应, 促使 MMPs 基因表达分泌增加, 使细胞外基质成分降解, 导致软骨凋亡细胞增多, 炎性滑膜组织抗凋亡, 从而导致细胞内基质蛋白酶的表达增加, 细胞外基质的表达减少, 细胞内基的表达降低, 细胞内的基质表达减少。基于 JAK/STAT 信号通路在 RA 的重要作用, JAK 抑制剂也已经成功地并入了 RA 的治疗, 并在临床上得到广泛应用[9]-[11]。

李楠[12]研究证明, 桂枝芍药知母汤在促进 CD4+ T 细胞向 Treg 分化的同时, 能抑制患者 CD4+ T 细胞中的 TH17 比例和相关炎症因子 IL-17、IL-21、IL-22 的表达, 提高抑炎因子 TGF- $\beta$ 、IL-10 的表达, 调节 TH17/TREG 平衡, 矫正 RA 免疫失调。同时发现桂枝芍药知母汤对 CIA 小鼠的关节肿胀程度有减轻作用, 对 MMP-1、MMP-3、MMP-9、MMP-13 的表达有抑制作用, 对关节软骨损伤有改善作用, 呈剂量依赖性。侯宏理[13]通过临床资料证明, 发现桂枝芍药知母汤能改善 TH17/TREG 失衡状态, 并通过调节 JAK2/STAT3 信号通路, 减轻炎症因子。杜晨飞[14]的研究表明, JAK2 激活剂的处理减弱了桂枝芍药知母汤对 FLS 细胞中 NLRP3 炎性小体的抑制效果。提示 JAK2/STAT3 在调控 NLRP3 炎性小体的激活中发挥了重要作用。杨爽发现在 TNF- $\alpha$  诱导 MH7A 细胞中, 桂枝芍药知母汤可能通过 JAK/STAT 信号途径介导, 从而达到治疗 RA 的目的而发挥抗炎作用。

### 3. 丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen Activated protein Kinase, MAPK)信号通路

丝裂原活化蛋白激酶主要包括 1/2 的细胞外信号调节激酶(ERK1/2)、氨末端激酶(JNK)和 P38-MAPK。这些激酶调节细胞增值、分化、凋亡和炎症反应使 TRAF6 在 RANK 与 RANKL 结合后被激活, 使 JNK、ERK 和 P38 磷酸化, 进而诱发活化蛋白-1 (Activator Protein-1)。AP-1 和调节因子激活 T 细胞核因子 C1 (NFATC1)。通过调节细胞的基因表达, 促进破骨细胞功能的活化, 进而引发其分化和细胞融合, 最终形成破骨细胞(OC)。此外, P30 也通过调节金属蛋白酶的表达, 参与了破骨细胞的分化过程。因此, 针对 MAPK 信号通路的治疗方法在类风湿关节炎的治疗中展现出潜在的应用价值。并且在 AA 鼠类动物实验中也证实存在活化的类似方法。另外, COX-2 启动子由多种 MAPKs 激活的转录因子 NF- $\kappa$ B, AP-1 等结合位点组成, 导致各种细胞类型的基因表达[15] [16]。

曲道炜[17]通过对 48 只大鼠进行实验, 证明桂枝芍药知母汤能够有效改善大鼠踝关节的病理情况, 并显著降低 MAPKs 和 AP-1 的表达水平。改善效果与剂量基本成正比, 这表明该方的治疗机制可能与抑制 MAPKs/AP-1 通路相关。魏蜀君[18]经体外实验证明, 桂枝芍药知母汤对破骨细胞分化的启动有直接抑制作用; 同时, 它还对破骨细胞分化成熟过程中的关键途径 MAPK 产生抑制作用, 从而对其分化成熟产生影响。本方在骨代谢的调节上, 除了直接作用于骨细胞的破溃外, 还可能与骨代谢间接受到炎症和免疫调节的干预有关, 从而提供了后续实验的研究思路。

### 4. 核因子- $\kappa$ B (Nuclear Factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)信号通路

NF- $\kappa$ B 通路是由一组转录因子组成, 包括 5 个亚单位: Rel (CRel)、P65 (RelA, NF.KB3)、RelB 和 P50 (NF.B1B)在内的细胞内参与调控免疫、炎症、细胞存活及细胞周期等多个生物学过程。作为早期转录因



子, 不需要新译出的蛋白来调控 NF- $\kappa$ B 的活化作用。所以, 有害细胞的刺激可以在第一时间做出反应。NF- $\kappa$ B 的激活与 RA 有密切的联系, 其控制的 TNF- $\alpha$ 、IL1、IL-6、IL-17 等多种炎性细胞因子的调控已被证实参与了 RA 的发病和进展。很多分子参与 RA 炎症反应的各阶段, 都受到 NF- $\kappa$ B 的调控。NF- $\kappa$ B 家族的每个成员都包含一个 Rel 同源区(Rel Homology domain, RHD)结构, RHD 之间相互影响使其形成存在于细胞质中的二聚体。RHD 的 C 末端包含一个核定位序列, 在静止的细胞中, NF- $\kappa$ B 的 RHD 与它的抑制单位 I $\kappa$ B 的中心区结合, 在细胞质中形成一个无活性的 NF- $\kappa$ B-I $\kappa$ B 复合体(NF- $\kappa$ B-I $\kappa$ B)。参加炎症调节, 成熟淋巴细胞, 机体液免疫及天然免疫的启动等作用。大多数细菌能与 Toll 样受体等细胞膜表面受体结合, 激发 NF- $\kappa$ B 信号通路, 使基因表达发生改变。此外, NF- $\kappa$ B 还与其调控的 TNF、IL-1 等炎性细胞因子形成互为靶向基因和激动剂的双向反馈调节作用, 可使炎症反应迅速放大并加重。炎症因子能促进破骨细胞分化相关分子的表达, 如核因子受体活化因子配体, RANKL (receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B Ligand)为肿瘤坏死因子家族成员之一, 在 RA 发现成骨细胞系、免疫细胞和滑膜细胞分泌大量 RANKL, 在 RA 中触发破骨细胞 RANKL/RANK/NF- $\kappa$ B 活化信号以加强破骨细胞的分化, 在 RA 中发现成骨细胞系、免疫细胞以及滑膜细胞分泌大量的此外, 在类风湿关节炎(RA)中, 关节组织的局部缺氧和酸性环境会对破骨细胞和成骨细胞的活性产生影响, 尤其是高氧化应激水平已被认为是导致 RA 骨稳态失衡的重要因素[14] [19] [20]。

姚欢[21]的实验表明, 芍药知母颗粒能够抑制活性氧的生成, 从而在破骨细胞前体的形成过程中调控 NF- $\kappa$ B 通路。最终揭示了桂枝芍药知母颗粒通过靶向激活 PINK1/Parkin 通路, 促进细胞线粒体自噬, 从而抑制 NF- $\kappa$ B 干扰破骨细胞的生成的潜在机制。胡雨峰[22]用小白鼠实验的结果表明: 桂枝芍药知母汤能降低模型大鼠滑膜组织中的 IL-1、IL-6、IL-17 含量提示桂枝芍药知母汤可能通过抑制 IL-1、IL-6、IL-17 的作用。关节滑膜炎炎症反应可通过炎性细胞因子的表达和核转录因子 NF- $\kappa$ B 来缓解。

## 5. 磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (Phosphatidylinositol 3-Kinase/Protein Kinase B, PI3K/AKT)信号通路

PI3K/AKT 信号途径属于细胞内极其重要的信号传导途径, 在细胞的生存、增殖、凋亡以及许多生物学过程中, 都起着至关重要的作用, 如细胞的存活、增殖、凋亡和代谢。该途径的主要组成部分包括磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT)、以及其他一些下游调控分子, 使细胞外的信号分子如生长因子(如胰岛素、表皮生长因子等)、与细胞膜上的受体结合, 使这些受体被激活。由细胞膜上激活的受体与细胞膜上的 PI3K 相互影响, 从而使其从细胞膜上积聚, 使 PI3K 从细胞质上激活, 从而引起 PI3K 的活化。由细胞质定位到细胞膜上, PI (3, 4, 5) P3 的积累导致蛋白激酶 B (AKT), 从而使 PI3K 从细胞质上被激活。激活的 AKT 通过调节多个下游蛋白质的磷酸化状态, 在细胞内发挥多种生物学效应, 影响细胞的生存、增殖以及细胞内的代谢, 从而使 PI3K 从细胞质上被激活。激活的 AKT 通过调节多个下游蛋白质的磷酸化状态, 在细胞内发挥多种生物学效应, 影响细胞的生存、增殖以及细胞内的代谢, 在研究 RA 时, 发现通过激活和调控炎症介质如 TNF- $\alpha$  基因转录, 使炎症反应加剧, 从而抑制了 PI3K/AKT 信号通路。另外, 通过抑制滑膜成纤维细胞(FLS)自噬, 促进滑膜细胞继续增生, 进而加重 RA 的病情, 该通路也通过 PI3K/AKT1/MTORC2/AKB 途径抑制。另外, 破骨细胞还能增强骨吸收活动, 导致骨骼和关节软骨破坏, 最终导致关节畸形[23] [24], 通过 PI3K/AKT 信号通路增殖迁移。

徐经纬[25]通过对大鼠进行实验发现, GSZD 能够降低 PI3K、AKT、mTOR 及其相关 mRNA 和蛋白的表达, 这表明 GSZD 治疗可以抑制该信号通路的激活。这些结果表明, GSZD 可能通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路的活化, 从而调节自噬。

## 6. 小结

综上, 治疗 RA 方面, 桂枝芍药知母汤显示出明显的潜能。深入研究其治疗机制表明: 桂枝芍药知母汤可通过调控 MAPK、NF- $\kappa$ B、PI3K/AKT、JAK/STAT 等多条信号途径对 RA 的病理改变进行干预, 使 RA 得到有效改善和治疗。此外, 它还通过抑制软骨细胞凋亡、减缓滑膜细胞增殖、促进软骨细胞再生等炎症因子的表达水平来发挥抗炎镇痛作用。这一中医方子的独特之处, 在于其具有通络利水、联合靶向治疗 RA 的桂枝芍药知母汤的多效性和广泛的研究前景。尽管尚需更多研究以确认其疗效和机制, 但当前的研究结果显示, 这一治疗方法可能成为类风湿关节炎综合治疗中的重要补充, 有望提升患者的生活质量并缓解病症。研究人员今后将继续就桂枝芍药知母汤在联合西药靶向治疗 RA 治疗中的作用进行深入探讨, 以期对其潜在价值有更好的认识。

## 参考文献

- [1] 王成志, 李松伟, 杜萌萌, 等. 中医药调控 AMPK 信号通路治疗类风湿关节炎的研究进展[J]. 药物评价研究, 2025, 48(10): 2989-3002.
- [2] 黄娅琪. 基于 RANK/RANKL/OPG 信号通路探讨四仙逐痹汤对 CIA 模型大鼠骨代谢影响[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 湖北中医药大学, 2023.
- [3] 李兰. 基于网络药理学及转录组学研究独活寄生汤治疗类风湿关节炎的作用机制[D]: [硕士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2025.
- [4] 杨买华, 王昱棋, 沈运赋, 等. 类风湿关节炎滑膜炎的病理机制与靶向治疗策略的研究进展[J]. 中医正骨, 2025, 37(9): 58-66.
- [5] 刘华清. 祛痰化瘀止痛方加减治疗痰瘀痹阻型类风湿关节炎的临床观察[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2023.
- [6] 蔡阳, 叶梅. 甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的常见不良反应分析[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2021, 27(3): 345-348.
- [7] 王妍琦. 桂枝芍药知母汤治疗类风湿关节炎(寒热错杂型)的临床研究及其对巨噬细胞极化状态的影响[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 河南中医药大学, 2023.
- [8] 何瑞建. 桂枝芍药知母汤加味治疗寒湿痹阻型膝骨性关节炎的临床疗效观察[D]: [硕士学位论文]. 昆明: 云南中医学院, 2017.
- [9] 杨爽. 基于 JAK/STAT 通路探讨桂枝芍药知母汤对 TNF- $\alpha$  诱导的 MH7A 细胞的抗炎作用[D]: [硕士学位论文]. 成都: 成都中医药大学, 2019.
- [10] 黄川洪. 益痹汤通过调控 JAK/STAT 信号通路治疗类风湿关节炎的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 南宁: 广西中医药大学, 2025.
- [11] 陈扬声, 赵晓, 黄飞麒. 桂枝芍药知母汤联合蜈蝎还五汤治疗类风湿关节炎的疗效及对 Treg/Th17 免疫失衡的影响[J]. 西北药学杂志, 2025, 40(3): 250-256.
- [12] 李楠, 杨海芯, 曾珊, 等. 桂枝芍药知母汤对类风湿关节炎 Th17/Treg 细胞失衡及 JAK2/STAT3 信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(6): 2567-2571.
- [13] 侯宏理, 张雪, 靳东亮, 等. 基于 JAK2/STAT3 信号通路探讨桂枝芍药知母汤对类风湿关节炎患者 Th17/Treg 细胞平衡、血清炎症因子的影响[J]. 中医药信息, 2025, 42(6): 47-51+56.
- [14] 杜晨飞, 郑福增, 杨少祥, 等. JAK2/STAT3 信号在桂枝芍药知母汤改善类风湿关节炎滑膜细胞增殖、凋亡和 NLRP3 炎症小体活化中的作用[J]. 中药材, 2023, 46(11): 2837-2843.
- [15] 贾璐, 丁樱, 代彦林, 等. 基于 MAPK 信号通路从络病学说探讨类风湿关节炎的防治[J]. 中医学报, 2025, 40(8): 1670-1674.
- [16] 刘笑蓉, 李硕夫, 刘湘丹, 等. 异鼠李素通过调控 P38 MAPK 和 AKT/MTOR 通路改善大鼠类风湿关节炎[J]. 中药药理与临床, 2025, 41(2): 39-47.
- [17] 曲道伟, 于静, 李海波. 桂枝芍药知母汤干预佐剂性关节炎大鼠 MAPKs 和 AP-1 途径的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(10): 2373-2377.
- [18] 魏蜀君. 桂枝芍药知母汤对类风湿关节炎的骨保护作用及机制的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 成都: 成都中医

- 药大学, 2021.
- [19] 余方流, 董群. 桂枝芍药知母汤对免疫性关节炎大鼠  $\text{TNF-}\alpha$  与 Bcl-2 表达的影响[J]. 中药材, 2008, 31(12): 1852-1855.
- [20] 侯春风, 梁宏达, 王吉波. 核转录因子  $\kappa\text{B}$  和类风湿关节炎[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008(7): 1304-1308.
- [21] 姚欢. 基于线粒体自噬/ROS/NF- $\kappa\text{B}$  轴探讨桂枝芍药知母颗粒对 RA 骨破坏的保护作用和机制[D]: [硕士学位论文]. 成都: 成都中医药大学, 2023.
- [22] 胡雨峰. 桂枝芍药知母汤对 CIA 模型大鼠 Toll 样受体信号转导通路的作用和机制研究[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2012.
- [23] 刘菲菲, 汪元, 刘健, 等. 基于 PI3K/AKT 信号通路探讨新风胶囊治疗类风湿关节炎的作用机制[J/OL]. 时珍国医国药: 1-6. <https://link.cnki.net/urlid/42.1436.R.20250827.1800.002>, 2025-10-15.
- [24] 叶欣园, 沈焱, 鲍荣华, 等. 金天格胶囊含药血清调控 PI3K/Akt 通路抑制  $\text{TNF-}\alpha$  刺激的成纤维样滑膜细胞功能的机制[J/OL]. 中国中药杂志: 1-10. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20250609.701>, 2025-10-15.
- [25] 徐经纬, 郭克磊, 孟庆良, 等. 基于 PI3K/AKT/mTOR 信号轴探讨桂枝芍药知母汤干预类风湿关节炎大鼠自噬的作用机制[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(13): 1502-1507.