

中医药调控JAK/STAT通路治疗强直性脊柱炎的研究进展

陈家豪¹, 安玉芳^{2*}

¹黑龙江省中医药科学院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江省中医药科学院骨二科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2026年8月16日; 录用日期: 2026年9月9日; 发布日期: 2026年9月22日

摘要

强直性脊柱炎(Ankylosing Spondylitis, AS)是一种以慢性炎症、病理性新骨形成为特征的自身免疫性疾病,其发病机制复杂,目前尚无根治方法。JAK/STAT信号通路在AS炎症反应、免疫失衡及异常骨化中发挥关键作用,已成为重要治疗靶点。中医药以其多成分、多靶点的特点,在调控JAK/STAT通路方面展现出一定的应用潜力。文章系统综述了近年来补肾强督、清热活血通络、祛风除湿通络等不同治法的中药复方,以及淫羊藿苷、槲皮素、山柰酚、黄芩苷、雷公藤甲素、丹参素、小檗碱、青藤碱等中药单体通过调控JAK/STAT信号通路治疗AS的研究进展。在此基础上总结了当前成果与不足,并对未来研究方向进行了展望,以期为中医药治疗AS的机制研究和新药开发提供参考。

关键词

强直性脊柱炎, 中医药, JAK/STAT信号通路, 中药复方, 中药单体, 研究进展

Research Progress on the Regulation of the JAK/STAT Pathway by Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Ankylosing Spondylitis

Jiahao Chen¹, Yufang An^{2*}

¹Heilongjiang Academy of Chinese Medicine Sciences, Harbin Heilongjiang

²Second Department of Orthopaedics, Heilongjiang Academy of Chinese Medical Sciences, Harbin Heilongjiang

*通讯作者。

文章引用: 陈家豪, 安玉芳. 中医药调控 JAK/STAT 通路治疗强直性脊柱炎的研究进展[J]. 中医学, 2026, 15(9): 324-332.

DOI: 10.12677/tcm.2026.159516

Received: August 16, 2026; accepted: September 9, 2026; published: September 22, 2026

Abstract

Ankylosing spondylitis (AS) is an autoimmune disease characterized by chronic inflammation and pathological new bone formation. Its pathogenesis is complex, and there is currently no curative treatment. The JAK/STAT signaling pathway plays a pivotal role in the inflammatory response, immune imbalance, and aberrant ossification in AS, and has emerged as an important therapeutic target. Traditional Chinese medicine (TCM), with its multi-component and multi-target characteristics, has shown certain potential in modulating the JAK/STAT pathway. This article systematically reviews the research progress of various traditional Chinese medicine compound prescriptions such as tonifying the kidney and strengthening the governor vessel, clearing heat and activating blood circulation, eliminating wind and eliminating dampness, and promoting circulation, as well as the research on the use of individual Chinese medicinal substances such as icariin, quercetin, kaempferol, baicalin, triptolide, danshensu, berberine, and sinomenine to treat AS by regulating the JAK/STAT signaling pathway. Based on this, it summarizes the current achievements and shortcomings, and proposes future research directions, with the aim of providing references for the mechanism research and new drug development of traditional Chinese medicine in the treatment of AS.

Keywords

Ankylosing Spondylitis, Traditional Chinese Medicine, JAK/STAT Signaling Pathway, TCM Compound Prescription, TCM Monomer, Research Progress

Copyright © 2026 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

强直性脊柱炎(Ankylosing Spondylitis, AS)是一种免疫介导的慢性炎症性疾病, 主要侵犯脊柱和骶髋关节, 表现为疼痛、晨僵及活动度下降。其病理特征为持续性炎症和病理性骨质增生, 进而引发脊柱生理曲度消失与关节功能障碍[1]。临床研究发现, AS 的患病人群为 0.1%~1.6% [2], 男性患病率较高, 约为女性的两到三倍[3]。其具体发病机制尚不完全明确, 但与遗传、免疫炎症、环境因素关系密切; 该病致残率高, 严重影响患者生活质量, 也给社会经济带来沉重负担[1]。

目前, 西医治疗 AS 的药物主要包括非甾体抗炎药(NSAIDs)、糖皮质激素和肿瘤坏死因子抑制剂等生物制剂[4]。这些药物能有效缓解腰痛和晨僵等炎症症状, 但部分患者病情仍持续进展, 伴随严重感染、血液学异常、胃肠道反应及重度肝损伤等不良反应[5], 且停药后易复发。因此, 寻找更有效且安全的治疗药物是临床亟待解决的问题。近年来, 诸多研究证实中医药含有多种活性成分, 作用靶点广泛, 可通过多途径、多机制发挥抗炎作用, 调控骨破坏进程, 预防异位骨化, 从而改善 AS 患者的临床症状及病理改变, 在 AS 防治中显示出积极的研究前景[5], 但其疗效与安全性仍需更多证据加以验证。

JAK/STAT 信号通路作为多种细胞因子信号转导的核心介导路径, 广泛参与免疫调节、炎症应答以及细胞增殖分化等生物学过程[6] [7]。而在强直性脊柱炎的发病进程中, 该通路同样展现出关键的调控作用——已有研究证实, AS 患者体内 JAK2/STAT3 信号轴呈现异常活化状态, 且其激活水平与 IL-6、IL-

IL-17、IL-23 等促炎因子的表达密切相关。从动物实验所获证据来看, 当人为干预并抑制 JAK2/STAT3 信号通路时, 能够有效降低 AS 模型小鼠血清中 IL-6、IL-17、IL-23 及 TNF- α 等炎症介质的浓度, 从而减轻免疫炎症反应[8]。除此之外, STAT3 还可通过调控 BMP2、Runx2 等成骨相关基因参与 AS 的病理性新骨形成[9]。因此, JAK/STAT 信号通路已成为 AS 治疗研究的重要方向之一。

中医药治疗 AS 强调整体调节与辨证论治, 常从“肾虚督寒”、“寒湿痹阻”、“湿热痹阻”、“瘀血阻络”等病机认识入手。近年来, 网络药理学、分子对接、转录组学和细胞实验逐步提示, 中药复方及活性成分可能通过 JAK/STAT、NF- κ B、MAPK、PI3K/Akt、Wnt/ β -catenin 等通路调节 AS 炎症反应和骨重塑[10]。本文以 JAK/STAT 通路为主线, 系统综述中医药调控该通路治疗 AS 的研究进展, 以期对相关研究提供参考。

2. JAK/STAT 信号通路概述及其在 AS 中的作用

2.1. 通路组成与信号传导

JAK 激酶家族包括 JAK1、JAK2、JAK3 和酪氨酸激酶 2 (TYK2), STAT 家族包括 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b 和 STAT6 等七种蛋白[11]。

细胞因子(如 IL-6 家族、IL-12、IL-23 等)与相应受体结合后, 促使受体偶联的 JAK 激酶发生相互磷酸化而激活。活化的 JAK 进而磷酸化受体胞内段酪氨酸残基, 为 STAT 蛋白创建停泊位点。STAT 被 JAK 磷酸化后形成同源或异源二聚体, 转位至细胞核, 直接与 DNA 结合并调控靶基因表达。在免疫介导的疾病中, 这一通路可促进 IL-17 的产生并参与 Th17 (辅助性 T 细胞 17)细胞分化[12]。

2.2. JAK/STAT 异常激活与 AS 发病的关联

JAK/STAT 通路的异常激活在 AS 发病中扮演关键角色, 研究显示, 活动期 AS 患者外周血单个核细胞(PBMC)中, JAK2 和 STAT3 磷酸化水平显著高于健康对照, 且长链非编码 RNA (Long Non-Coding RNA, lncRNA) NONHSAT227927.1 可通过促进 JAK2/STAT3 磷酸化激活下游信号, 其表达水平与疾病活动指标(红细胞沉降率(ESR)、CRP、视觉模拟评分法(VAS)及促炎因子(IL-17、IL-23))呈正相关[13]。上述发现提示 JAK2/STAT3 通路的活化程度与 AS 疾病活动度密切相关。

Talotta 等[14]在其综述的表格中指出, IL-23 属于 I 型细胞因子受体, 其胞内信号通过 JAK2 和 TYK2 激酶传递, 并最终激活 STAT3 转录因子。该文进一步将 AS 列为 JAK/STAT 信号通路异常活化相关的疾病之一。Min 等[15]在脊柱关节炎小鼠模型中发现, 抑制 STAT3 信号通路可显著降低 IL-17、TNF- α , 同时使 T 细胞分化向调控 T 细胞(Treg)上调、Th17 下调的方向极化, 提示 STAT3 是调控 Th17/Treg 平衡的关键转录因子。这些证据表明, STAT3 通过促进 Th17 细胞介导的炎症反应, 参与 AS 附着点炎症及软骨破坏的病理进程。

关于 STAT3 在 AS 发病进程中的潜在角色, 现有证据提示其可能承载着更为复杂的双重调控功能: Jo 等[16]利用 SKG 小鼠 AS 模型对 STAT3 磷酸化抑制剂(stat3-p Inh)的治疗效果展开了系统性评估, 结果显示该抑制剂(stat3-p Inh)能够显著抑制关节炎、附着点炎、脊柱炎及回肠炎等多种病变表现, 同时还可减少脊柱与后爪部位的新骨形成; 进一步通过微型计算机断层扫描(micro-CT)定量分析发现, stat3-p Inh 治疗组的新骨形成量显著低于对照组($P = 0.005$), 且其抑制新骨形成的效力与抗 IL-17A 治疗大致相当。与此类似, Zou 等[9]则从微小 RNA-21 (miR-21)/JAK2/STAT3 信号轴的角度出发, 观察到 STAT3 磷酸化水平与 BMP2、Runx2 等成骨关键因子的表达呈现密切关联: 在低浓度 TNF- α 的刺激下, STAT3 磷酸化程度上升, 随之 BMP2 和 Runx2 的表达也相应增强, 从而推动了异常骨形成过程; 此外, 该团队还通过外源性 miR-21 注射的动物实验进一步证实, 当 STAT3 磷酸化水平升高时, JAK2 与 IL-17A 的表达亦同

步上调。整合以上多方研究可知, JAK/STAT 信号通路不仅借助以 IL-17 为核心的炎症应答参与 AS 的病理演变, 同时经由对 BMP2、Runx2 等成骨相关基因的转录调控而直接介入病理性新骨形成; 理论上推测, 对该通路实施适度干预, 有可能同时达到缓解炎症和抑制异常骨化的双重治疗目标。

3. 中药复方调控 JAK/STAT 通路的研究

3.1. 补肾强督类复方

补肾强督法是阎小萍教授治疗 AS 的核心治法。多中心临床研究证实, 补肾强督祛寒汤治疗肾虚督寒证 AS 患者 12 周后, BASDAI(巴斯强直性脊柱炎疾病活动指数)、BASFI(巴斯强直性脊柱炎功能指数)及 CRP(C 反应蛋白)显著改善, ASAS20(ASAS 20%改善标准)达标率达 47.57%, 且能提高腰椎、股骨颈骨密度, 降低骨吸收指标尿脱氧吡啶啉(DPD)、I 型胶原交联 C 末端肽(CTX) [17] [18]。代谢组学和体外实验进一步发现, 补肾强督类方药可降低 AS 患者血清 IL-6、TNF- α 水平, 并调节谷氨酰胺-谷氨酰胺代谢通路; 此外, 该方药还可通过下调缝隙连接蛋白 43(Cx43)及其磷酸化形式(pCx43)蛋白表达抑制成纤维细胞成骨分化[19]。从中医证候与分子机制的关联角度看, AS “肾虚督寒” 证的免疫微环境以 IL-6、TNF- α 等炎症因子升高为特征, 而 IL-6 为 JAK/STAT3 通路的关键上游激活因子, 且谷氨酰胺代谢与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)/STAT3 信号存在功能关联[20], 提示 “肾虚督寒-炎症微环境-JAK/STAT 活化” 之间存在潜在的病理关联。上述效应提示补肾强督法具有潜在的 JAK/STAT 通路调控作用, 但尚需直接的通路磷酸化检测加以证实。

运脾益肾通督汤(Y-Y-T)作为补肾强督类复方的代表之一, 药物-蛋白质-疾病相互作用网络分析显示, JAK2、STAT3、HSP90AA1、TNF 和 PTEN 被鉴定为关键靶点, 预测 TLR 和 T 细胞受体信号通路可能参与 AS 进展[21]。尚娟[22]纳入 92 例 AS 患者的随机对照试验中, 加味愈痛丸(甲氨蝶呤联合)治疗 8 周后, 血清 p-JAK、p-STAT3 水平显著下降, JAK、STAT3 总蛋白表达显著升高(提示该复方可能通过抑制磷酸化而非下调蛋白表达来发挥效应); 同时 BASDAI、加拿大脊柱关节炎研究协会(SPARCC)评分及 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、巨噬细胞移动抑制因子(MIF)水平均显著降低, 总有效率(97.7%)优于对照组(83.3%)。这些结果直接证明了补肾强督类复方对 JAK/STAT 通路磷酸化水平的调控作用。

3.2. 清热活血通络类复方

健脾清热通络方(JQP)由新风胶囊(黄芪、薏苡仁、蜈蚣、雷公藤)和黄芩清热除痹胶囊(黄芩、栀子、薏苡仁、桃仁、威灵仙)组成, 是刘健教授治疗 AS 湿热痹阻证的经验方。丁香等[23]的研究发现, AS 湿热痹阻证患者 PBMCs 中 NONHSAT227927.1 表达显著升高($P < 0.001$), 经 JQP 治疗后其表达降低($P < 0.001$); 体外实验进一步显示, 过表达 NONHSAT227927.1 可促进 p-JAK2 和 p-STAT3 蛋白表达, 而 JQP 含药血清干预后上述蛋白水平下降, 提示 JQP 可通过调控 NONHSAT227927.1/JAK2/STAT3 组合改善 AS 炎症反应。

3.3. 祛风除湿通络类复方

独活寄生汤出自《备急千金要方》, 由独活、桑寄生、杜仲、牛膝、细辛、秦艽、茯苓、肉桂心、防风、川芎、人参、甘草、当归、芍药、干地黄等 15 味药组成, 具有祛风湿、止痹痛、益肝肾、补气血之功效, 是治疗 AS 的经典方剂。网络药理学研究显示, 其组分中槲皮素、山柰酚、柚皮素、汉黄芩素与黄芩素等活性物对 STAT3、IL-1 β 、血管内皮生长因子 A(VEGFA)、IL-10 等关键靶点具有调节作用, 其中 STAT3 被鉴定为核心靶点之一[24]。免疫研究进一步证实, 独活寄生汤可通过调控 Th17/Treg 平衡及相关细胞因子发挥抗 AS 作用。该方能够下调 Th17 细胞比例及转录因子 ROR γ t(维甲酸受体相关孤儿受体 γ t)

表达, 减少 IL-17 分泌, 同时提高 Treg 细胞比例和叉头样转录因子(Foxp3)表达, 增加抑炎因子 IL-10 释放; 其上游机制涉及对 JAK/STAT、核因子 κ B (NF- κ B) 等信号通路的靶向调控[25]。上述研究表明, 独活寄生汤可通过多成分、多靶点调控 JAK/STAT 信号通路及相关免疫平衡, 减轻 AS 炎症反应。

4. 中药单体及有效成分调控 JAK/STAT 通路的研究

中药单体及有效成分因成分明确、作用靶点清晰, 是研究中医药调控 JAK/STAT 通路分子机制的重要切入点。近年来, 已有多种中药单体被证实可通过调控 JAK/STAT 信号通路发挥抗炎、免疫调节及抑制异常骨化等作用, 进而为 AS 的治疗提供了具有前景的候选药物方向。

4.1. 黄酮类

淫羊藿苷(Icariin)是淫羊藿的主要活性成分。网络药理学及体外实验证实, 淫羊藿苷可通过关键靶点 JAK2 和 JAK2/STAT3 信号通路发挥抗 AS 作用: 活动期 AS 患者 PBMC 经淫羊藿苷干预后, JAK2 和 STAT3 磷酸化水平显著降低[26]。

槲皮素(Quercetin)是多种抗 AS 复方(如独活寄生汤)中的共有活性成分。研究表明, 其可通过抑制 JAK1/STAT3/HIF-1 α 信号通路减轻炎症反应、改善关节代谢稳态。在胶原诱导性关节炎(CIA)大鼠模型中, 槲皮素可改善关节炎评分、减少踝关节骨破坏, 并降低血清中 IL-1 β 、IL-6、IL-17 和 TNF- α 等促炎细胞因子水平, 体外实验进一步证实, 槲皮素有效抑制 IL-6 诱导的 MH7A 细胞(人风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞)增殖, 减少其迁移和侵袭行为, 并通过 JAK1/STAT3/低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)信号抑制能量代谢和炎症因子分泌[27]。

山柰酚(Kaempferol)是中药淫羊藿或者独活寄生汤等多种治疗 AS 复方中的核心成分之一[24] [28], 多项研究证实山柰酚可通过抑制 JAK/STAT 信号通路发挥抗炎作用。在脂多糖(LPS)诱导的心肌细胞炎症模型中, 山柰酚预处理可显著下调 p-JAK2 和 p-STAT3 表达, 并降低 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 水平($P < 0.01$) [29], 而在分泌性中耳炎大鼠模型中, 山柰酚对 JAK2/STAT3 磷酸化的抑制呈剂量依赖性, 同时伴随 IL-6 和 IL-1 β 下降[30]。此外, 银屑病样皮肤炎症模型的研究则将山柰酚确认为新型 JAK-STAT 通路抑制剂, 山柰酚可下调 JAK-STAT 信号通路的激活, 并降低 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等促炎因子的基因表达[31]。这些证据提示山柰酚抑制 JAK/STAT 通路是其抗炎的重要机制之一。

黄芩苷(Baicalin)是一种从黄芩根中提取的黄酮类化合物, 具有显著的抗炎、抗氧化等多种药理作用。现有综述表明, 黄芩苷的抗炎机制与其对多条信号通路的调控有关, 涉及 Toll 样受体 4 (TLR4)/NF- κ B 和 JAK/STAT 等, 并能有效抑制 TNF- α 、IL-6、IL-17 等多种关键炎症因子的释放[32]。在脂多糖(LPS)诱导的 RAW264.7 巨噬细胞中(小鼠单核巨噬细胞白血病细胞), 黄芩苷可显著抑制 JAK1 和 STAT1 的磷酸化, 又促进细胞因子信号转导抑制因子 1 (Suppressor of Cytokine Signaling 1, SOCS1)的表达, 增强对 JAK1/STAT1 的负反馈。此外, 研究还证实黄芩苷可抑制 STAT1 和 STAT3 的磷酸化, 以及 JAK1 和 JAK2 的磷酸化[33]。Wu 等[34]指出, 黄芩苷可通过抑制 NF- κ B 和 JAK/STAT 信号通路, 显著降低 AS 髌关节韧带成纤维细胞中 TNF- α 和 IL-1 β 的产生, 这为黄芩苷通过调控 JAK/STAT 通路治疗 AS 提供了直接的实验依据。黄芩素(Baicalein)是黄芩的另一重要活性成分, 同样具有广泛的抗炎和免疫调节作用。体外实验表明, 在 LPS 刺激的 RAW264.7 细胞中, 黄芩素可显著降低 STAT1 和 STAT3 的磷酸化水平, 以及 JAK1 和 JAK2 的磷酸化水平, 同时抑制 STAT1 和 STAT3 的核转位[35]。此外, 黄芩素还可抑制 STAT4 和 STAT1 的磷酸化, 阻止 p-STAT4/1 的核易位, 抑制巨噬细胞向 M1 极化以及 CD4⁺T 细胞(分化簇 4 阳性 T 细胞)向 Th1(辅助性 T 细胞 1)分化, 进而减少 TNF- α 、干扰素- γ (IFN- γ)等炎症因子的产生[36]。黄芩苷和黄芩素均可通过多靶点抑制 JAK/STAT 信号通路的激活, 对 AS 具有较佳的应

用潜力。

4.2. 萜类

雷公藤甲素(Triptolide)是雷公藤的主要活性二萜类成分。其可通过 NONHSAT227927.1/JAK2/STAT3 途径缓解 AS 炎症发展。研究证实, NONHSAT227927.1 在 AS 中高表达, 雷公藤甲素可下调 AS 成纤维样滑膜细胞(AS-FLS)中的促炎因子, 并通过 NONHSAT227927.1 抑制 JAK2/STAT3 通路[37]。然而, 雷公藤甲素具有明确的生殖毒性、肝毒性和多器官损伤风险, 其治疗窗狭窄, 临床应用受到严重限制。目前, 多数研究停留在体外与动物实验阶段, 临床转化成熟度整体偏低, 其在 AS 患者群体中的安全性、耐受性及长期用药风险尚缺乏系统评估。为实现临床转化, 结构修饰(如 C14 位前药衍生化、靶向基团引入等)等减毒增效策略正被积极探索[38], 以期在保留其抗炎活性的同时降低脱靶毒性。

丹参素(Danshensu)是丹参的主要水溶性活性成分。基于网络药理学的体外研究显示, 丹参素通过抑制 JNK 和 ERK 信号通路发挥抗 AS 异常骨化作用。JNK 和 ERK 是 MAPK (丝裂原活化蛋白激酶)信号通路的关键分子, 与 JAK/STAT 通路存在广泛的交叉对话, 推测丹参素可能通过多通路协同发挥作用, 但其对 JAK/STAT 通路的直接调控尚需实验验证[39]。

4.3. 生物碱类

小檗碱(Berberine)在研究中常以其盐酸盐形式使用, 即盐酸小檗碱(Berberine Hydrochloride, 亦称小檗碱氯化物, Berberine Chloride)。刘跃振等[40]发现, 盐酸小檗碱可剂量依赖性地抑制 IL-17/IL-23 诱导的 AS-FLS 增殖, 减少炎症因子分泌, 并通过下调 RANKL (核因子 κ B 受体活化因子配体)和 DKK-1 (Dickkopf 相关蛋白 1)抑制 FLS 成骨分化。Kim 等[41]通过高通量细胞筛选发现, 小檗碱氯化物对 JAK3 具有选择性抑制作用, 在多种细胞实验中其选择性优于其他 JAK 家族成员。该研究进一步证实, JAK3/STATs 的上调与急性关节炎炎症密切相关, 而 JAK3 拮抗剂(如小檗碱氯化物)可有效减轻体内炎症反应, 免疫组化证实小檗碱氯化物可抑制单关节炎大鼠滑膜组织中 JAK3、STAT3、STAT4、STAT6 的磷酸化。上述实验结果提示, 小檗碱具有调控 JAK/STAT 通路和改善 AS-FLS 异常表型的潜力, 但小檗碱在 AS 模型中通过 JAK/STAT 通路发挥作用的直接证据尚待验证。

青藤碱(Sinomenine)是青风藤的主要活性生物碱。Dong 等[42]在 AS 小鼠模型中证实, 青藤碱可剂量依赖性地降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平, 并通过抑制 MAPKp38/NF- κ B 通路发挥抗炎作用, Song 等[43]通过网络药理学筛选出青藤碱抗炎的 6 个核心靶点(包括 JAK2、JAK1、JAK3 等); KEGG(京都基因与基因组百科全书)通路富集分析提示青藤碱可能通过 JAK/STAT 信号通路发挥抗炎作用。体外实验进一步证实青藤碱可显著抑制 LPS 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞中 JAK1、STAT3、前列腺素内过氧化物合酶 2 (PTGS2)和 IL-6 的表达; 分子对接进一步验证了青藤碱与 JAK1、STAT3 等 JAK/STAT 通路关键蛋白具有良好结合活性。

5. 总结与展望

JAK/STAT 信号通路在 AS 的免疫炎症反应和病理性新骨形成中发挥双重作用。本文系统综述了近年来中医药通过调控该通路治疗 AS 的研究进展, 主要发现如下:

在中药复方方面, 有关补肾强督、清热活血通络或祛风除湿通络诸治法的复方都已证明可以影响 JAK/STAT 通路。补肾强督类复方(如加味愈痛丸)可直接降低 AS 患者血清 p-JAK、p-STAT3 水平; 补肾强督祛寒汤则主要通过下调上游 IL-6 间接影响该通路。清热活血通络类复方(如 JQP)通过调控长链非编码 RNA 影响 JAK2/STAT3 轴。祛风除湿通络类复方(以独活寄生汤为代表)则作用于 STAT3 核心靶点, 调节 Th17/Treg 平衡。

从中药单体的角度,淫羊藿苷、黄芩苷、雷公藤甲素在 AS 患者来源的细胞(PBMCs、髌关节韧带成纤维细胞、AS-FLS)中已被证实可直接抑制 JAK/STAT 通路磷酸化。小檗碱在非 AS 特异性动物模型中证实了 JAK/STAT 磷酸化抑制作用,其在 AS-FLS 中的直接作用尚待验证;青藤碱在 AS 动物模型中通过 MAPK/NF- κ B 通路发挥抗炎作用,其 JAK/STAT 调控主要基于网络药理学预测及非 AS 细胞模型的验证。而槲皮素、山柰酚和黄芩素虽然在其他炎症模型(如类风湿关节炎、心肌炎、银屑病或巨噬细胞炎症模型)中被证实可抑制 JAK/STAT 通路,但目前尚缺乏其在 AS 模型中的直接验证;丹参素则主要通过 MAPK 通路(JNK/ERK)发挥作用,其与 JAK/STAT 通路的关联目前仅基于交叉对话的推测,尚未见直接磷酸化抑制证据。

然而,目前所涉研究仍有如下缺陷:1) 临床证据尚不充分:多数有关复方的观察研究是单中心、小样本性质,缺少以大规模、多中心、双盲方式设计的随机对照试验(RCT)这类高证据等级的资料;单体研究基本只在体外或动物上开展,临床转化困难。2) 机制分析多仅到通路磷酸化为止,对上游的非编码调控物(即 RNA 或表观遗传)及下游效应(ROR γ t、BMP2/Runx2)所涉的精确调节还解释不够,而对 JAK 各亚型的选择性作用缺少完整比较。3) 复方和单体的联系不够明确:复方成分较多,所用 JAK/STAT 通路的活性物质基础尚无定论,各有效成分是否协同、是否拮抗仍待说明。4) 关于骨代谢两面性的研究偏少,AS 兼具骨破坏与异位骨化的特征,目前大多只讨论抗炎功能,对中医药借 JAK/STAT 调控异常成骨的可能作用及其机理论述较少。5) 部分中药(如雷公藤甲素)的毒副作用在机制研究中被忽视,安全性评估不足。未来应强化临床验证与安全性评价。

展望后续研究,可从以下几方面着手:首先,开展多中心 RCT,将 JAK/STAT 通路相关分子纳入药效学分析指标,以获取中医药经此通路治疗 AS 的较高等级循证依据;其次,借助单细胞测序与空间转录组学技术,细致区分中医药对 Th17、Treg 等不同免疫细胞群体中 JAK/STAT 调控的具体影响;再者,将中药复方有效成分视为整体进行辨识,系统论证“成分-靶点-通路-效应”各环节间的证据完整性;最后,按 AS“炎症-骨化”所指的病理状况来思考问题,将中医药通过 JAK/STAT 通路同时调节炎症和骨化两种现象纳入分析,从而探索抗炎又抗骨化的 AS 治疗新方案。

综上所述,中医药调控 JAK/STAT 信号通路治疗 AS 具有可观的应用前景,后续应强化基础研究与临床实践的深度融合,以此推动中医药现代化进程。

参考文献

- [1] Zhang, W., Li, M., Li, X., Wang, X., Liu, Y. and Yang, J. (2024) Global Trends and Research Status in Ankylosing Spondylitis Clinical Trials: A Bibliometric Analysis of the Last 20 Years. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1328439. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1328439>
- [2] 谢雅, 杨克虎, 吕青, 等. 强直性脊柱炎/脊柱关节炎患者实践指南[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(7): 511-518.
- [3] Voruganti, A. and Bowness, P. (2020) New Developments in Our Understanding of Ankylosing Spondylitis Pathogenesis. *Immunology*, **161**, 94-102. <https://doi.org/10.1111/imm.13242>
- [4] 李春艳, 许芊, 夏光涛. 强直性脊柱炎治疗研究进展[J]. 世界临床药物, 2025, 46(6): 529-533.
- [5] 王振东, 杨娟娟, 李浩林, 等. 强直性脊柱炎的发病机制及中药干预研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(22): 289-298.
- [6] 王涛, 吴歆, 徐沪济. 酪氨酸激酶/信号转导因子与转录激活因子信号通路在强直性脊柱炎研究与临床应用现状[J]. 中华风湿病学杂志, 2023, 27(5): 356-360, F3.
- [7] Raychaudhuri, S.P., Shah, R.J., Banerjee, S. and Raychaudhuri, S.K. (2024) JAK-STAT Signaling and beyond in the Pathogenesis of Spondyloarthritis and Their Clinical Significance. *Current Rheumatology Reports*, **26**, 204-213. <https://doi.org/10.1007/s11926-024-01144-x>
- [8] 吴梦桐, 刘孟娇, 杨勇, 等. 中医药干预强直性脊柱炎相关信号通路研究进展[J]. 陕西中医, 2025, 46(7): 1002-1005.

- [9] Zou, Y.C., Yan, L.M., Gao, Y.P., Wang, Z.Y. and Liu, G. (2020) miR-21 May Act as a Potential Mediator between Inflammation and Abnormal Bone Formation in Ankylosing Spondylitis Based on TNF- α Concentration-Dependent Manner through the JAK2/STAT3 Pathway. *Dose-Response*, **18**. <https://doi.org/10.1177/1559325819901239>
- [10] 周海东, 卢姚宏, 胡梁深, 等. 中药单体和复方干预强直性脊柱炎的相关信号通路研究进展[J]. 中国药房, 2025, 36(3): 373-378.
- [11] Rygula, I., Pikiewicz, W. and Kaminiow, K. (2023) Novel Janus Kinase Inhibitors in the Treatment of Dermatologic Conditions. *Molecules*, **28**, Article No. 8064. <https://doi.org/10.3390/molecules28248064>
- [12] O'Shea, J.J., Schwartz, D.M., Villarino, A.V., Gadina, M., McInnes, I.B. and Laurence, A. (2015) The JAK-STAT Pathway: Impact on Human Disease and Therapeutic Intervention. *Annual Review of Medicine*, **66**, 311-328. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-051113-024537>
- [13] Ding, X., Liu, J. and Sun, Y. (2023) Expression of Long Non-Coding RNA NONHSAT227927.1 and Its Effect on the JAK2/STAT3 Signaling Pathway and Inflammation in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **25**, Article No. 231. <https://doi.org/10.3892/etm.2023.11930>
- [14] Angelini, J., Talotta, R., Roncato, R., Fornasier, G., Barbiero, G., Dal Cin, L., et al. (2020) JAK-Inhibitors for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Focus on the Present and an Outlook on the Future. *Biomolecules*, **10**, Article No. 1002. <https://doi.org/10.3390/biom10071002>
- [15] Min, H.K., Choi, J., Lee, S., Seo, H., Jung, K., Na, H.S., et al. (2019) Protein Inhibitor of Activated STAT3 Reduces Peripheral Arthritis and Gut Inflammation and Regulates the Th17/Treg Cell Imbalance via STAT3 Signaling in a Mouse Model of Spondyloarthritis. *Journal of Translational Medicine*, **17**, Article No. 18. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1774-x>
- [16] Jo, S., Won, E.J., Kim, M.J., Lee, Y.J., Jin, S.H., Park, P.R., et al. (2020) STAT3 Phosphorylation Inhibition for Treating Inflammation and New Bone Formation in Ankylosing Spondylitis. *Rheumatology*, **60**, 3923-3935. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa846>
- [17] 金笛儿, 张楠, 张英泽, 等. 补肾强督法治疗强直性脊柱炎 184 例多中心双盲随机对照临床研究[J]. 中医杂志, 2016, 57(23): 2011-2016.
- [18] 孔维萍, 阎小萍. 补肾强督法对强直性脊柱炎患者骨密度、骨代谢影响的临床研究[J]. 新中医, 2008(10): 36-38.
- [19] 周颖燕. 补肾强督法治疗强直性脊柱炎的疗效及抗骨化作用初探[D]: [博士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [20] Guo, L., Zhou, B., Liu, Z., Xu, Y., Lu, H., Xia, M., et al. (2016) Blockage of Glutaminolysis Enhances the Sensitivity of Ovarian Cancer Cells to PI3K/mTOR Inhibition Involvement of STAT3 Signaling. *Tumor Biology*, **37**, 11007-11015. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-4984-3>
- [21] Xie, D., Huang, L., Zhao, G., Yu, Y., Gao, J., Li, H., et al. (2017) Dissecting the Underlying Pharmaceutical Mechanism of Chinese Traditional Medicine Yun-Pi-Yi-Shen-Tong-Du-Tang Acting on Ankylosing Spondylitis through Systems Biology Approaches. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 13436. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13723-3>
- [22] 尚娟. 加味愈痛丸治疗强直性脊柱炎疗效观察及对血清 JAK/STAT 信号通路的影响[J]. 新中医, 2023, 55(21): 77-82.
- [23] 丁香. 健脾清热通络方调控 NONHSAT227927.1/JAK2/STAT3 组合改善强直性脊柱炎湿热痹阻证患者感受的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽中医药大学, 2023.
- [24] 李伟, 李春根, 穆晓红, 等. 基于网络药理学预测独活寄生汤治疗强直性脊柱炎作用机制[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(9): 108-114.
- [25] 李心悦, 王丽敏, 张林. 独活寄生汤通过调控辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞平衡及相关细胞因子治疗强直性脊柱炎的机制与临床研究进展[J]. 中国医药, 2026, 21(3): 476-480.
- [26] 徐晓涵, 刘宏潇, 屈馨宁, 等. 基于网络药理学及实验验证探讨淫羊藿苷干预强直性脊柱炎的分子机制[J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(3): 453-460.
- [27] Zhang, F., Zhang, Y., Zhou, J., Cai, Y., Li, Z., Sun, J., et al. (2024) Metabolic Effects of Quercetin on Inflammatory and Autoimmune Responses in Rheumatoid Arthritis Are Mediated through the Inhibition of JAK1/STAT3/HIF-1 α Signaling. *Molecular Medicine*, **30**, Article No. 170. <https://doi.org/10.1186/s10020-024-00929-1>
- [28] 石金杰, 刘宏潇. 基于网络药理学探讨淫羊藿治疗强直性脊柱炎的作用机制[J]. 河北中医, 2022, 44(1): 139-143, 156.
- [29] Yue, H., Jia, Y., Sun, R., Liao, H., Zuo, Y., Wang, P., et al. (2026) Kaempferol Attenuates LPS-Induced Inflammatory Responses in H9c2 Cells through Involvement of the IL-6/JAK2/STAT3 Pathway. *Molecular Biology Reports*, **53**, Article No. 673. <https://doi.org/10.1007/s11033-026-11855-2>
- [30] 黎欢, 张光伟, 邹鑫, 等. 山奈酚调节 JAK2/STAT3 信号通路对分泌性中耳炎大鼠炎症反应及听力损伤的影响[J].

- 中国免疫学杂志, 2025, 41(12): 2862-2866.
- [31] Li, Y., Cui, H., Li, S., Li, X., Guo, H., Nandakumar, K.S., *et al.* (2023) Kaempferol Modulates IFN- γ Induced JAK-STAT Signaling Pathway and Ameliorates Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Skin Lesions. *International Immunopharmacology*, **114**, Article ID: 109585. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109585>
 - [32] Shen, X.L., Liu, X.M., Hou, X.Q., Huang, H.L. and Feng, Z.T. (2024) Research Progress on Mechanism of Baicalin Inhibiting Synovial Inflammation and Clinical Applications of Rheumatoid Arthritis. *The Journal of Practical Medicine*, **40**, 3256-3261.
 - [33] Huang, X., Wei, H., Huang, J., *et al.* (2018) The Anti-Inflammatory Effect of Baicalin through Suppression of JAK/STAT Signaling Pathway in LPS-Induced Raw 264.7 Macrophages. *Latin American Journal of Pharmacy*, **37**, 1504-1509.
 - [34] Wu, R., Wang, C., Feng, X., Lu, W., Fei, Y., Xu, L., *et al.* (2023) The Anti-Inflammatory and Autophagy-Induced Effects of Baicalin in Ankylosing Spondylitis Hip Ligament Fibroblasts. *Journal of Herbal Medicine*, **42**, Article ID: 100780. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2023.100780>
 - [35] Qi, Z., Yin, F., Lu, L., Shen, L., Qi, S., Lan, L., *et al.* (2013) Baicalein Reduces Lipopolysaccharide-Induced Inflammation via Suppressing JAK/STATs Activation and ROS Production. *Inflammation Research*, **62**, 845-855. <https://doi.org/10.1007/s00011-013-0639-7>
 - [36] Wang, T.T., Wang, S., Jia, X.H., Li, C., Ma, X., Tong, H., *et al.* (2024) Baicalein Alleviates Cardiomyocyte Death in EAM Mice by Inhibiting the JAK-STAT1/4 Signalling Pathway. *Phytomedicine*, **128**, Article ID: 155558. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.155558>
 - [37] Ding, X., Liu, J., Sun, Y. and Chen, X. (2023) Triptolide Alleviates the Development of Inflammation in Ankylosing Spondylitis via the NONHSAT227927.1/JAK2/STAT3 Pathway. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **27**, Article No. 17. <https://doi.org/10.3892/etm.2023.12305>
 - [38] 郑肖庆, 丁樱, 徐闪闪, 等. 雷公藤甲素的减毒增效策略研究进展[J]. 中国药房, 2026, 37(11): 1496-1501.
 - [39] Li, J., Chen, Z., Liao, H., Zhong, Y., Hua, J., Su, M., *et al.* (2021) Anti-Osteogenic Effect of Danshensu in Ankylosing Spondylitis: An *in Vitro* Study Based on Integrated Network Pharmacology. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article ID: 772190. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.772190>
 - [40] 刘跃振, 张邦能, 汪丽娟, 等. 盐酸小檗碱对强直性脊柱炎成纤维样滑膜细胞的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2024, 32(7): 1-10+17.
 - [41] Kim, B.H., Kim, M., Yin, C.H., Jee, J.G., Sandoval, C., Lee, H., *et al.* (2011) Inhibition of the Signalling Kinase JAK3 Alleviates Inflammation in Monoarthritic Rats. *British Journal of Pharmacology*, **164**, 106-118. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01353.x>
 - [42] Dong, B. (2018) Protective Effects of Sinomenine against Ankylosing Spondylitis and the Underlying Molecular Mechanisms. *Medical Science Monitor*, **24**, 3631-3636. <https://doi.org/10.12659/msm.907589>
 - [43] Song, D., Khan, A., Dong, M.-H., Lei, C.-W., Feng, T.-T., *et al.* (2025) Anti-Inflammatory Mechanism Prediction of Sinomenine Based on Network Pharmacology and Its Biological Activity Verification. *Biology*, **14**, Article No. 543. <https://doi.org/10.3390/biology14050543>