

## · 综述 ·

生物碱类天然药物治疗类风湿性关节炎  
作用机制研究进展<sup>△</sup>刘爽<sup>1</sup>, 马洪星<sup>2</sup>, 邓成杰<sup>1</sup>, 张华茜<sup>1</sup>, 徐晓云<sup>1</sup>, 辛萍<sup>1</sup>, 李志雄<sup>1</sup>, 彭佳慧<sup>1</sup>, 孙世芹<sup>1\*</sup>

1. 哈尔滨医科大学(大庆) 药学院, 黑龙江 大庆 163319;

2. 南京市溧水区人民医院 检验科, 江苏 南京 211299

**[摘要]** 类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种病因未明的以慢性多关节滑膜炎为主要特征的系统性疾病。目前,临床上尚无治疗RA的理想药物,现有药物存在不良反应大或疗效不佳等问题。因此,寻找高效低毒的治疗药物仍是抗RA研究的迫切任务。天然药物治疗RA历史悠久、疗效确切且不良反应较小,近年来国内外学者对天然药物抗RA作用进行了大量的实验性研究,并在作用机制方面取得了较大进展,其中生物碱类抗RA天然药物具有一定的代表性。系统综述了RA的发病机制及典型生物碱类天然药物抗RA的作用机制,以期对有效治疗RA的创新药物研发提供有益参考。

**[关键词]** 类风湿性关节炎;发病机制;生物碱;作用机制

**[中图分类号]** R28 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2022)04-0721-07

**doi:** 10. 13313/j. issn. 1673-4890. 20201204005

## Treatment of Rheumatoid Arthritis with Alkaloids in Natural Medicines: A Review

LIU Shuang<sup>1</sup>, MA Hong-xing<sup>2</sup>, DENG Cheng-jie<sup>1</sup>, ZHANG Hua-xi<sup>1</sup>, XU Xiao-yun<sup>1</sup>, XIN Ping<sup>1</sup>, LI Zhi-xiong<sup>1</sup>,  
PENG Jia-hui<sup>1</sup>, SUN Shi-qin<sup>1\*</sup>

1. College of Pharmacy, Harbin Medical University (Daqing), Daqing 163319, China;

2. Clinical Laboratory Department, Nanjing Lishui People's Hospital, Nanjing 211299, China

**[Abstract]** Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic disease characterized by chronic polyarticular synovitis, the etiology of which remains unclear. Nowadays, there is no clinically ideal drug for the treatment of RA. Regarding current drugs, patients suffer from serious side effects, unsatisfactory efficacy, etc. Searching for effective and low-toxicity therapeutic drugs, therefore, is still an urgent task for anti-RA research. Natural medicines have definite curative effects and less toxic and side effects with a long history in the treatment of RA. In recent years, scientists have carried out a large number of experiments on the anti-RA effects of natural medicines and have made great progress in their mechanism of action, among which the anti-RA natural medicines based on alkaloids are outstanding. The pathogenesis of RA and the mechanism of action of these typical natural medicines against RA are systematically reviewed. This study provides useful references for the development of innovative drugs effective in treating RA.

**[Keywords]** rheumatoid arthritis; pathogenesis; alkaloids; mechanism of action

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以慢性、对称性、多发性关节炎症为特征的自身免疫性疾病,能够引起慢性疼痛和关节畸形,具有较高的发病率和致残率。RA影响着全球0.5%~1.0%的人口,在老年人中最为普遍,其中女性的发

病率是男性的2~3倍<sup>[1-2]</sup>。RA的发病机制可能与遗传、环境和自身免疫反应等有关<sup>[3]</sup>,其主要的病理特征为滑膜细胞增生、关节腔内大量炎性细胞浸润、血管翳的形成、软骨破坏及骨侵蚀等<sup>[4]</sup>。

目前,临床上用于治疗RA的化学药包括非甾体

<sup>△</sup> **[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81903763);黑龙江省自然科学基金项目(YQ2019H005);中国博士后科学基金面上项目(2019M661312);黑龙江省省属高等学校基本科研业务费基础研究项目(JFWLD201904, 2018XN-25);国家级大学生创新创业训练计划项目(202010226204, 202010226206)

\* **[通信作者]** 孙世芹,教授,研究方向:中药抗类风湿性关节炎药效物质基础及作用机制;E-mail: ssq7610@126.com

抗炎药、糖皮质激素、改善病情抗风湿药和生物制剂4类<sup>[5]</sup>。这些药物虽然可以改善病情、缓解症状,但患者长期服用会出现不同程度的不良反应,包括胃肠道损伤、感染、心血管并发症等<sup>[6]</sup>。天然药物具有多靶点、多途径的特点,可以减少药物剂量的同时减轻不良反应。近年来,研究人员在寻找治疗RA毒性低、不良反应小的天然药物方面开展了大量的研究工作,尤其是生物碱类抗RA天然药物研究取得了较大进展,因此,本文对RA的发病机制及近年来生物碱类天然药物治疗RA的作用机制进行综述,旨在为进一步研发高效低毒的抗RA新药提供有益参考。

## 1 RA发病机制

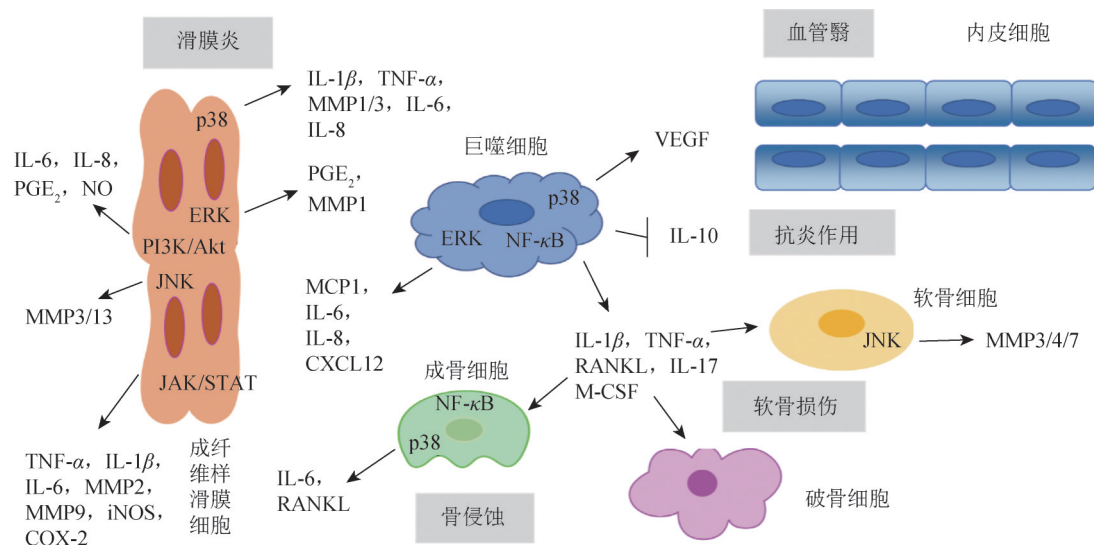
### 1.1 炎性细胞因子释放

炎性细胞因子在RA的发生和发展过程中起着重要作用。在RA的前期,环境因素促进原始T细胞分化为辅助性T细胞17(Th17),Th17的过度分化诱导RA的主要炎性细胞因子[白介素-17(IL-17)、IL-6、IL-1、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )]和各种趋化因子等释放,导致关节区域的免疫细胞被破坏(图1)。这些因子致使局部炎症、滑膜细胞刺激、破骨细胞激活和成熟,最终导致患者关节软骨和骨质的破坏<sup>[7-8]</sup>。在RA患者关节腔内的滑液中,检测到较高水

平的IL-6,提示IL-6是RA发病的重要因素<sup>[9]</sup>。IL-6是一种多功能细胞因子,其与同源受体结合可诱导信号转导受体糖蛋白130的同源或异源二聚化。这种二聚化诱导了不同的细胞内信号传导级联的激活,从而释放一系列炎性因子,抑制抗炎细胞因子。这些细胞因子加速了滑膜炎,导致RA加剧<sup>[10]</sup>。

### 1.2 骨破坏

在正常状态时,破骨细胞与成骨细胞保持平衡状态。当破骨细胞异常时,影响骨质吸收,引起关节骨质破坏。在RA典型的炎性组织——滑膜中存在大量的单核细胞和巨噬细胞,这些细胞在特定的信号刺激下分化为破骨细胞,破骨细胞的分化导致软骨破坏和骨质侵蚀,加剧RA病程。核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)受体活化因子(RANKL)的表达是由巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)刺激早期破骨细胞前体诱导的,在M-CSF和RANKL的联合作用下,破骨细胞前体在骨表面融合形成终末分化的多核破骨细胞,成熟的破骨细胞与骨基质接触后形成一个密封的骨吸收区,发挥降解骨组织中的有机质和无机矿物质的作用,形成骨侵蚀<sup>[11]</sup>。血管内皮生长因子(VEGF)是一种特异作用于血管内皮细胞的多功能细胞因子,是促血管生成的主要因素之一<sup>[12]</sup>,滑膜血管增生会导致血管翳形成,是RA引起关节病变、软骨破坏的主要原因及病



注:成纤维样滑膜细胞的异常增殖是滑膜组织增生的主要原因,其分泌的高水平促炎性细胞因子、趋化因子和基质金属蛋白酶(MMP)通过丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)、磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)及Janus激酶/信号转导与转录激活子(JAK/STAT)等信号通路介导了滑膜炎;破骨细胞前体通过核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)和p38信号通路分化为多核破骨细胞,致使成骨细胞与破骨细胞平衡的紊乱,导致骨侵蚀及骨关节破坏;在巨噬细胞中,通过NF- $\kappa$ B、细胞外调节蛋白激酶(ERK)和p38信号通路作用分泌的血管内皮生长因子(VEGF)作用于血管内皮细胞,促进滑膜血管生成,分泌的促炎性细胞因子导致血管翳的形成。滑膜炎、骨侵蚀、软骨损伤和血管翳等是引起关节病变、软骨破坏的主要原因及病理基础。

图1 RA的发病机制

理基础。此外T细胞、B细胞、巨噬细胞和成纤维样滑膜细胞 (FLS) 分泌的炎症细胞因子 (TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-17 和 IL-23) 通过直接或间接诱导 RANKL 的表达而引起破骨细胞生成 (图1) [13-14], 其中, IL-6 信号转导直接通过 Janus 激酶/信号转导与转录激活子 (JAK/STAT) 通路诱导 RANKL [15]; TNF- $\alpha$  或 IL-17 诱导 RANKL 的作用是通过 JAK/STAT 信号转导间接指示的 [16]。在炎症骨溶解中, TNF- $\alpha$  刺激增加了破骨细胞因子的表达, 导致破骨细胞分化 [17]。在 RA 状态时, 滑膜细胞分泌炎症细胞因子后, 炎症因子刺激滑膜细胞产生基质降解酶, 包括基质金属蛋白酶 (MMP) 和环氧合酶-2 (COX-2), 之后前列腺素 (PG) 的释放导致软骨细胞外基质被破坏 [18-19], 造成软骨侵蚀。这表明在 RA 的发病过程中, JAK/STAT 信号通路会被异常激活, 分泌 IL-6、IL-17 和 TNF- $\alpha$ , 这些细胞因子会加剧 RA 的骨破坏, 因此抑制 JAK 异常激活成为治疗 RA 的重要靶点 [20]。

### 1.3 凋亡

细胞凋亡是细胞程序性死亡的方式之一。从凋亡的角度看, 异常细胞增生是细胞凋亡抑制和正常细胞死亡清除失败的结果。正常的滑膜成纤维细胞主要分布在滑膜衬里层, 分泌适当的滑液以减少骨摩擦和关节损伤, 并分泌各种细胞因子来滋养关节, 确保关节活动的正常进行。前期 RA 患者的主要病变在滑膜, FLS 过度增生, 侵蚀周围肌腱和软骨, 导致关节的破坏、畸形甚至功能丧失。有报道, 滑膜细胞的异常凋亡导致滑膜细胞增殖/凋亡之间的平衡失调, 这可能是引起 RA 炎性滑膜组织增生的根本原因 [21]。因此, 抑制滑膜细胞异常增殖是治疗

RA 的有效措施之一。

## 2 生物碱类天然产物治疗 RA 的作用机制研究

### 2.1 单体生物碱

生物碱类成分广泛分布于毛茛科、罂粟科、防己科、茄科、芸香科、豆科和虎杖科等植物中, 具有抗肿瘤、抗炎镇痛、抗菌、抗病毒、杀虫及治疗心血管疾病等药理作用 [22]。小檗碱 (berberine) 是一种异喹啉类生物碱 (图2), 存在于黄连、黄柏和小檗叶等多种药用植物中, 现已广泛用于治疗炎症和感染。据报道, 小檗碱在体外可诱导树突状细胞凋亡, 抑制免疫应答, 改善 RA [23-24]。Wang 等 [25] 研究表明, 小檗碱在体内实验中通过降低血清中 IL-17 和 IL-6, 升高 IL-10 和转化生长因子 (TGF- $\beta$ ) 的水平, 减轻关节组织中的滑膜增生和炎症细胞浸润来缓解佐剂诱导的关节炎症状; 在体外实验中通过抑制 IL-21/IL-21R 依赖性自噬而减弱佐剂性关节炎大鼠成纤维样滑膜细胞增殖, 并调节 RA 中的 Th17/调节性 T 细胞失衡 [26], 具有很好的治疗效果。

钩吻碱子 (koumine) 来源于大茶药的茎和叶, 具有显著的抗炎、镇痛和抗焦虑活性 (图2)。据报道, 钩吻碱子在脂多糖 (LPS) 刺激小鼠单核巨噬细胞 RAW264.7 中通过丝裂原激活的蛋白酶 (MAPK) 和 NF- $\kappa$ B 信号通路降低了诱导型一氧化氮合酶 (iNOS)、一氧化氮 (NO) 及 IL-6、TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的水平 [27]; 在胶原和佐剂诱导的关节炎中, 其可降低 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的水平, 减轻疼痛, 缓解足爪肿胀程度及阻止关节间隙变窄 [28-29]。体内和体外研究均表明, 钩吻碱子可通过抑制 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的水平来防治 RA (表1)。

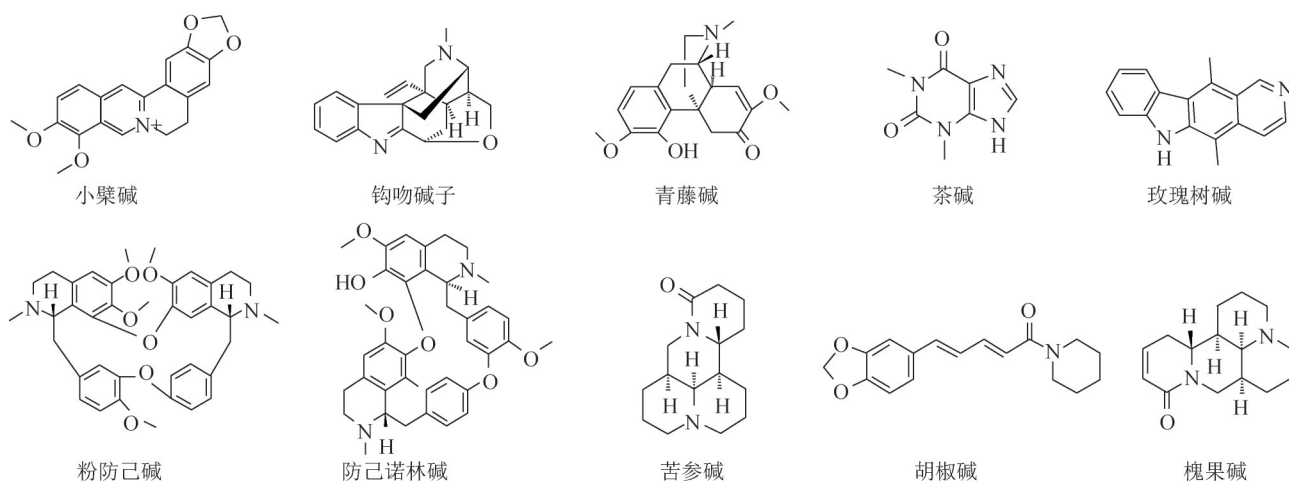


图2 治疗 RA 单体生物碱的化学结构



表 1 单体生物碱类天然药物治疗 RA 的作用机制

| 来源    | 细胞系/动物模型                             | 剂量/给药时间                                                                                                                                                                                 | 作用机制                                                                                                                                                                                           | 参考文献    |
|-------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 小檗碱   | Ⅱ型胶原诱导关节炎、佐剂诱导的关节炎性成纤维样滑膜细胞、佐剂诱导的关节炎 | 以每天 200 mg·kg <sup>-1</sup> 持续给药 14 d; 以 15、30、45 μmol·L <sup>-1</sup> 持续给药 24 h; 以每天 75、150 mg·kg <sup>-1</sup> 持续给药 21 d                                                              | IL-21/IL-21R 依赖性自噬来减弱佐剂性关节炎大鼠成纤维细胞样滑膜细胞 (AAFLS) 增殖并调节 RA 中的 Th17/Treg 失衡, 降低 IL-6、IL-17, 升高 IL-10、TGF-β                                                                                        | [24-26] |
| 钩吻碱子  | 佐剂诱导的关节炎、Ⅱ型胶原诱导关节炎、原代星形胶质细胞、小鼠单核巨噬细胞 | 以每天 0.6、3.0、15.0 mg·kg <sup>-1</sup> 持续给药 12 d; 以每天 0.6、3.0、15.0 mg·kg <sup>-1</sup> 持续给药 10 d; 以 25、50、100 μmol·L <sup>-1</sup> 持续给药 12 h; 以 100、200、400 μg·mL <sup>-1</sup> 持续给药 24 h | 通过 ERK、p38MAPK 和 NF-κB 信号通路降低 TNF-α、IL-1β、IL-6、iNOS、NO                                                                                                                                         | [27-29] |
| 青藤碱   | Ⅱ型胶原诱导关节炎                            | 以每天 50、100 mg·kg <sup>-1</sup> 持续给药 20 d; 以每天 30、100、300 mg·kg <sup>-1</sup> 持续给药 13 d                                                                                                  | 调节体内和体外的 IL-6、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)、IL-12 p40、IL-1α、TNF-α、IL-1β、KC (CXCL1)、Eotaxin-2、IL-10、巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF)、调节激活正常 T 细胞表达和分泌细胞因子 (RANTES) 和单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 分泌水平, 降低血清中 HIF-1α、VEGF、ANG-1 | [30-31] |
| 茶碱    | 佐剂诱导的关节炎                             | 以每天 10、20 mg·kg <sup>-1</sup> 持续给药 14 d; 以每天 20 mg·kg <sup>-1</sup> 持续给药 14 d                                                                                                           | 降低 TNF-α, 升高 IL-10, 通过 JAK2/STAT3/RANKL 信号通路降低抗环瓜氨酸肽抗体 (ACPA)、IL-6、COMP、iNOS                                                                                                                   | [32-33] |
| 玫瑰树碱  | RA-FLS                               | 以 0.5、1.0、2.0、4.0、8.0 μmol·L <sup>-1</sup> 持续给药 48 h                                                                                                                                    | 通过 STAT3 信号通路抑制细胞增殖并诱导细胞凋亡                                                                                                                                                                     | [34]    |
| 粉防己碱  | RA-FLS                               | 以 0.1、0.3、1.0 μmol·L <sup>-1</sup> 持续给药 24 h                                                                                                                                            | 通过 PI3K/Akt 和 JNK 信号通路降低 MMP-2 和 MMP-9                                                                                                                                                         | [35]    |
| 槐果碱   | RA-FLS、Ⅱ型胶原诱导关节炎                     | 以 0.2、0.5 mg·mL <sup>-1</sup> 持续给药 24 h; 以每天 50 mg·kg <sup>-1</sup> 持续给药 52 d                                                                                                           | 通过 MAPK 和 NF-κB 信号通路降低 TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-12β                                                                                                                                                 | [36]    |
| 防己诺林碱 | Ⅱ型胶原诱导关节炎                            | 以每天 2、4 μmol·L <sup>-1</sup> 持续给药 21 d                                                                                                                                                  | 降低 TNF-α、IL-6、MMP-3                                                                                                                                                                            | [37]    |
| 苦参碱   | Ⅱ型胶原诱导关节炎                            | 以每天 100 mg·kg <sup>-1</sup> 持续给药 6 周                                                                                                                                                    | 通过 NF-κB 信号通路降低 γ 干扰素 (IFN-γ)、TNF-α、IL-1β, 升高 IL-4、IL-10                                                                                                                                       | [38]    |
| 胡椒碱   | Ⅱ型胶原诱导关节炎                            | 以每天 100 mg·kg <sup>-1</sup> 持续给药 21 d                                                                                                                                                   | 降低 TNF-α、IL-1β、PGE <sub>2</sub> , 升高 IL-10                                                                                                                                                     | [39]    |

青藤碱 (sinomenine) 是从植物青藤中提取的生物碱, 具有抗炎、免疫调节、镇静和镇痛等作用 (图 2)。青藤碱在中国是治疗 RA 的处方药, 在体内、体外实验中青藤碱可以降低 IL-6、TNF-α、IL-1α 和 IL-1β, 升高 IL-10 的水平, 减轻足爪肿胀、滑膜组织异常增生及软骨损坏<sup>[30]</sup>。在胶原诱导的关节炎中, 青藤碱可以降低血清及肝中的缺氧诱导因子 (HIF) -1α、VEGF 和血管生成素 (ANG) -1, 缓解足爪肿胀和红斑扩展, 减少软骨损伤和骨侵蚀, 抑制关节中的血管翳新生, 对骨有一定的保护作用<sup>[31]</sup>。

茶碱 (theophylline) 已被广泛用于治疗哮喘。近年研究表明, 茶碱具有免疫调节作用, 同时可以减轻大鼠溃疡性结肠炎。相关研究发现, 茶碱通过 JAK2/STAT3/RANKL 可以治疗佐剂诱导的关节炎, 改善足爪红肿, 降低 TNF-α、iNOS、NO 的含量, 升高 IL-10 的水平, 有效缓解 RA 症状 (表 1)<sup>[32-33]</sup>。

在体外实验中, 玫瑰树碱通过抑制 STAT3 通路下调髓样细胞白血病蛋白-1 (Mcl-1)、细胞周期蛋白 D<sub>1</sub> (cyclin D<sub>1</sub>) 和 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2) 的表

达, 对 RA-FLS 具有抗增殖和促凋亡的作用<sup>[34]</sup>; 粉防己碱降低 Rac1、Cdc42 和 RhoA 的表达, 抑制磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 和 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 信号通路激活, 进而下调 MMP-2/9、F 肌动蛋白和人黏着斑激酶 (FAK) 的表达, 从而抑制 RA-FLS 的迁移和侵袭<sup>[35]</sup>; 槐果碱对 RA-FLS 细胞具有较低的细胞毒性, 并且能够下调 LPS 诱导的炎性细胞因子的表达, 同时对 MAPK 和 NF-κB 信号通路均有抑制作用<sup>[36]</sup>。在体内实验中, 防己诺林碱<sup>[37]</sup>、苦参碱<sup>[38]</sup>和胡椒碱<sup>[39]</sup>可以降低炎性细胞因子 TNF-α 和 IL-1β 的分泌水平, 其中苦参碱不仅可以通过 NF-κB 信号通路降低炎性细胞因子的分泌水平, 同时升高了抗炎细胞因子 IL-4 和 IL-10 的水平, 缓解了足爪肿胀, 减轻关节炎症状; 槐果碱可以显著减轻Ⅱ型胶原诱导性关节炎模型症状, 抑制炎性细胞因子 (表 1)。

## 2.2 总生物碱

藤石松是一种多年生常绿草本植物, 在中国南方被称为“舒筋草”, 用于治疗挫伤、拉伤和肿

胀<sup>[40]</sup>。在治疗佐剂诱导的关节大鼠炎模型时,藤石松总生物碱可以显著抑制炎症反应,同时降低了血清中炎性细胞因子TNF- $\alpha$ 、IL-6和前列腺素E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)的水平<sup>[41]</sup>。此外,蛋白质印迹分析表明,大鼠滑膜组织中COX-2和NF- $\kappa$ B的表达显著降低,这些结果均表明藤石松总生物碱可以防止佐剂诱导的关节炎的病理发展。Wang等<sup>[42]</sup>发现,藤石松总生物碱中含有14种生物碱单体化合物,其中13种为首次发现(表2)。

*Jeevaneeya rasayana*是一种具有抗风湿潜力的印度草药<sup>[43]</sup>。在佐剂诱发的关节炎大鼠模型中,大鼠足爪肿胀度、炎症介质和细胞因子上调,当给予*J. rasayana*总生物碱后,足爪肿胀得到缓解,炎症介质,如COX-2、MMP-9、PGE<sub>2</sub>和NO的水平降低,同时降低了足爪部位的炎性细胞因子TNF- $\alpha$ 、IL-6的表达。通过高效薄层色谱分析显示,在*J. rasayana*总生物碱中存在5种不同的生物碱化合物。附子(乌头的侧根)是一种常见的中药,具有疗效好但毒性大的特点。在进行蒸煮脱毒后,其总生物碱、乌头碱、次乌头碱及中乌头碱与未脱毒前的含量差异无统计学意义,同时可以降低佐剂诱发的关节炎大鼠TNF- $\alpha$ 和IL-1水平(表2)<sup>[44]</sup>。

乌药为樟科植物乌药的干燥块根,生物碱被认为是其主要的活性成分。有研究报道,乌药总生物碱可以有效缓解炎症,并保护关节免受Ⅱ型胶原诱导性关节炎的破坏,减轻了对Ⅱ型胶原诱导的耳肿胀,从而抑制了迟发型超敏反应<sup>[45]</sup>;体外实验发现,乌药总生物碱通过抑制细胞外调节

蛋白激酶(ERK)、p38和NF- $\kappa$ B信号通路激活<sup>[46]</sup>,进而降低TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和NO的分泌水平,从而抑制巨噬细胞炎症介质的产生,起到治疗RA的作用。雷公藤是治疗RA的常用中药之一,总生物碱是其有效部位。已有研究表明,雷公藤总生物碱不仅可以明显抑制Ⅱ型胶原诱导性关节炎症,而且可以降低血清中IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 的水平及滑膜组织中IL-6、IL-8、NF- $\kappa$ B和TNF- $\alpha$ 的表达,可能通过抑制TNF信号通路和NF- $\kappa$ B信号通路发挥治疗RA作用<sup>[47]</sup>。

### 3 展望

RA是一种以累及周围关节为主的炎症性的自身免疫病,导致关节畸形和功能丧失,严重危害患者身心健康。与西药相比,中药在RA的防治方面有着丰富的理论基础和实践经验。相关研究表明,天然药物中生物碱类成分具有资源丰富、疗效可靠、不良反应小、开发潜能巨大等特点,在RA治疗方面具有明显的优势和广阔的开发前景<sup>[48]</sup>。这类成分可通过抑制MAPK、NF- $\kappa$ B、PI3K/Akt及JAK/STAT等信号通路,下调TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6等RA相关炎性细胞因子从而发挥抗RA作用。近年来,随着信号通路的研究深入,可以更全面了解生物碱的抗炎作用及机制,这些临床前数据为之后进行临床试验提供数据支撑,有利于提高目前RA临床治疗的有效性、安全性和经济性,为进一步寻找具有高选择性和强效作用的新型抗RA药提供参考。

表2 总生物碱类天然药物治疗RA的作用机制

| 总生物碱的来源                         | 细胞系/动物模型            | 剂量及给药时间                                                                               | 作用机制                                                                        | 参考文献    |
|---------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------|
| 藤石松总生物碱                         | 佐剂诱导的关节炎            | 以每天20、40 mg·kg <sup>-1</sup> 持续给药28 d                                                 | 通过NF- $\kappa$ B信号通路降低TNF- $\alpha$ 、IL-6、PGE <sub>2</sub>                  | [42]    |
| <i>Jeevaneeya rasayana</i> 总生物碱 | 佐剂诱导的关节炎            | 以每天10 mg·kg <sup>-1</sup> 持续给药15 d                                                    | 降低TNF- $\alpha$ 、IL-6、MMP-9、PGE <sub>2</sub> 、NO                            | [43]    |
| 附子总生物碱                          | 佐剂诱导的关节炎            | 以每天14 g·kg <sup>-1</sup> 持续给药15 d                                                     | 降低TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$                                               | [44]    |
| 乌药总生物碱                          | 小鼠单核巨噬细胞、Ⅱ型胶原诱导性关节炎 | 以10、30、100 $\mu$ g·mL <sup>-1</sup> 持续给药24 h,以50、100、200 mg·kg <sup>-1</sup> 持续给药20 d | 通过MAPK和NF- $\kappa$ B信号通路降低TNF- $\alpha$ 、IL-6、NO降低血清免疫球蛋白(IgG)水平,抑制迟发型超敏反应 | [45-46] |
| 雷公藤总生物碱                         | Ⅱ型胶原诱导关节炎           | 以每天0.25、0.5、1.0 g·kg <sup>-1</sup> 持续给药28 d                                           | 降低TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8                                                  | [47]    |

### 参考文献

- [1] SHIRAISHI T, ISHIMOTO H, AKATA K, et al. An autopsy case report of adult T-cell leukemia accompanied by rheumatoid arthritis mimicking diffuse panbronchiolitis[J]. J Uoeh, 2017, 39(1): 55-61.
- [2] FIRESTEIN G S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis[J]. Nature, 2003, 423(6937): 356-361.
- [3] WOUDE DVAN DER, HELM-VAN MIL A H MVAN DER. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis[J]. Best Pract Res Clin

- Rheumatol, 2018, 32(2): 174-187.
- [4] MCINNES I B, SCHETT G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365 (23): 2205-2219.
- [5] PU J, FANG F F, LI X Q, et al. Matrine exerts a strong anti-arthritis effect on type II collagen-Induced arthritis in rats by inhibiting inflammatory responses [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(9): 1410.
- [6] DING H, GAO G, ZHANG L, et al. The protective effects of curculigoside a on adjuvant-induced arthritis by inhibiting NF- $\kappa$ B/NLRP3 activation in rats [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 30: 43-49.
- [7] NARAZAKI M, TANAKA T, KISHIMOTO T. The role and therapeutic targeting of IL-6 in rheumatoid arthritis [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2017, 13(6): 535-551.
- [8] MATEEN S, ZAFAR A, MOIN S, et al. Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 455: 161-171.
- [9] TANAKA T, NARAZAKI M, KISHIMOTO T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2014, 6(10): a016295.
- [10] LOKAU J, SCHOEDER V, HAYBAECK J, et al. JAK-STAT signaling induced by interleukin-6 family cytokines in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(11): E1704.
- [11] PANAGOPOULOS P K, LAMBROU G I. Bone erosions in rheumatoid arthritis: Recent developments in pathogenesis and therapeutic implications [J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2018, 18(3): 304-319.
- [12] LIU S Y, LI Y X, XIA L P, et al. IL-35 prevent bone loss through promotion of bone formation and angiogenesis in rheumatoid arthritis [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2019, 37 (5): 820-825.
- [13] BUSTAMANTE M F, GARCIA-CARBONELL R, WHISENANT K D, et al. Fibroblast-like synoviocyte metabolism in the pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 110.
- [14] NYGAARD G, FIRESTEIN G S. Restoring synovial homeostasis in rheumatoid arthritis by targeting fibroblast-like synoviocytes [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(6): 316-333.
- [15] MIAO P, ZHOU X W, WANG P, et al. Regulatory effect of anti-gp130 functional mAb on IL-6 mediated RANKL and Wnt5a expression through JAK-STAT3 signaling pathway in FLS [J]. *Oncotarget*, 2018, 9: 20366-20376.
- [16] KIM K W, KIM H R, KIM B M, et al. Th17 cytokines regulate osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis [J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(11): 3011-3024.
- [17] YAO Z Q, LEI W, DUAN R, et al. RANKL cytokine enhances TNF-induced osteoclastogenesis independently of TNF receptor associated factor (TRAF) 6 by degrading TRAF<sub>3</sub> in osteoclast precursors [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(24): 10169-10179.
- [18] GUO J T, CAO X Q, WU L L, et al. Effect of IL-1 $\beta$  on apoptosis of synovial cells in rheumatoid arthritis rats via the NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23: 10211-10217.
- [19] LEI S, CHEN G, DENG L, et al. Upregulation of miR-27b facilitates apoptosis of TNF- $\alpha$ -stimulated fibroblast-like synoviocytes [J]. *Yonsei Med J*, 2019, 60(6): 585-591.
- [20] ANGELINI J, TALOTTA R, RONCATO R, et al. JAK-inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis: A focus on the present and an outlook on the future [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(7): 1002.
- [21] CAI P, LU Z, JIANG T, et al. Syndecan-4 involves in the pathogenesis of rheumatoid arthritis by regulating the inflammatory response and apoptosis of fibroblast-like synoviocytes [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235: 1746-1758.
- [22] GHORBANI N, SAHEBARI M, MAHMOUDI M, et al. Berberine inhibits the gene expression and production of proinflammatory cytokines by mononuclear cells in rheumatoid arthritis and healthy individuals [J]. *Curr Rheumatol Rev*, 2021, 17(1): 113-121.
- [23] HU Z, JIAO Q, DING J, et al. Berberine induces dendritic cell apoptosis and has therapeutic potential for rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63: 949-959.
- [24] Yue M, Xia Y, Shi C, et al. Berberine ameliorates collagen-induced arthritis in rats by suppressing Th17 cell responses via inducing cortistatin in the gut [J]. *FEBS J*, 2017, 284: 2786-2801.
- [25] WANG X, HE X, ZHANG C F, et al. Anti-arthritis effect of berberine on adjuvant-induced rheumatoid arthritis in rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89: 887-893.
- [26] DINESH P, RASOOL M. Berberine mitigates IL-21/IL-21R mediated autophagic influx in fibroblast-like synoviocytes and regulates Th17/Treg imbalance in rheumatoid arthritis [J]. *Apoptosis*, 2019, 24 (7/8): 644-661.
- [27] YUAN Z H, MATIAS F B, WU J, et al. Koumine attenuates lipopolysaccharide-stimulated inflammation in RAW264.7 macrophages, coincidentally associated with inhibition of NF- $\kappa$ B, ERK and p38 pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(3): 430.
- [28] YANG J, CAI H D, ZENG Y L, et al. Effects of koumine on adjuvant and collagen-induced arthritis in rats [J]. *J*

- Nat Prod, 2016, 79: 2635-2643.
- [29] JIN G L, YANG J, CHEN W Q, et al. The analgesic effect and possible mechanisms by which koumine alters type II collagen-induced arthritis in rats [J]. J Nat Med, 2019, 73: 217-225.
- [30] LIU W, ZHANG Y, ZHU W, et al. Sinomenine inhibits the progression of rheumatoid arthritis by regulating the secretion of inflammatory cytokines and monocyte/macrophage subsets [J]. Front Immunol, 2018, 9: 2228.
- [31] FENG Z T, YANG T, HOU X Q, et al. Sinomenine mitigates collagen-induced arthritis mice by inhibiting angiogenesis [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 113: 108759.
- [32] PAL R, CHAUDHARY M J, TIWARI P C, et al. Protective role of theophylline and their interaction with nitric oxide (NO) in adjuvant-induced rheumatoid arthritis in rats [J]. Int Immunopharmacol, 2015, 29(2): 854-862.
- [33] GAAFFAR A G A, MESSIHA B A S, ABDELKAFY A M L. Nicorandil and theophylline can protect experimental rats against complete Freund's adjuvant-induced rheumatoid arthritis through modulation of JAK/STAT/RANKL signaling pathway [J]. Eur J Pharmacol, 2018, 822: 177-185.
- [34] WEN H L, YANG G, DONG Q R. Ellipticine inhibits the proliferation and induces apoptosis in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes via the STAT3 pathway [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2017, 39(4): 219-224.
- [35] LYU Q, ZHU X Y, XIA Y F, et al. Tetrandrine inhibits migration and invasion of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes through down-regulating the expressions of Rac1, Cdc42, and RhoA GTPases and activation of the PI3K/Akt and JNK signaling pathways [J]. Chin J Nat Med, 2015, 13(11): 831-841.
- [36] ZHU L, ZHU L. Sophocarpine suppress inflammatory response in human fibroblast-like synoviocytes and in mice with collagen-induced arthritis [J]. Eur Cytokine Netw, 2017, 28(3): 120-126.
- [37] SHAN L, TONG L, HANG L, et al. Fangchinoline supplementation attenuates inflammatory markers in experimental rheumatoid arthritis-induced rats [J]. Biomedicine Pharmacother, 2019, 111: 142-150.
- [38] NIU Y J, DONG Q M, LI R H. Matrine regulates Th1/Th2 cytokine responses in rheumatoid arthritis by attenuating the NF- $\kappa$ B signaling [J]. Cell Biol Int, 2017, 41(6): 611-621.
- [39] UMAR S, GOLAM SARWAR A H, UMAR K, et al. Piperine ameliorates oxidative stress, inflammation and histological outcome in collagen induced arthritis [J]. Cell Immunol, 2013, 284: 51-59.
- [40] ZHANG D B, CHEN J J, SONG Q Y, et al. Lycodine-type alkaloids from *Lycopodium casuarinoides* and their acetylcholinesterase inhibitory activity [J]. Molecules, 2014, 19(7): 9999-10010.
- [41] PAN K, XIA X, GUO W H, et al. Suppressive effects of total alkaloids of *Lycopodium casuarinoides* on adjuvant-induced arthritis in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2015, 159: 17-22.
- [42] WANG L L, HAO L J, ZHOU Z B, et al. Lycodine-type alkaloids and their glycosides from *Lycopodium casuarinoides* [J]. Phytochemistry, 2018, 154: 63-72.
- [43] SHYNI G L, SINDHU G, HELEN A. Downregulation of inflammatory mediators and pro-inflammatory cytokines by alkaloids of *Jeevaneeya rasayana* in adjuvant-induced arthritis [J]. Immunol Invest, 2015, 44(1): 70-87.
- [44] TONG P, WU C, WANG X, et al. Development and assessment of a complete-detoxication strategy for Fuzi (lateral root of *Aconitum carmichaeli*) and its application in rheumatoid arthritis therapy [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 146: 562-571.
- [45] WANG C, DAI Y, YANG J, et al. Treatment with total alkaloids from Radix Linderae reduces inflammation and joint destruction in type II collagen-induced model for rheumatoid arthritis [J]. J Ethnopharmacol, 2007, 111(2): 322-328.
- [46] LUO Y, LIU M, YAO X, et al. Total alkaloids from Radix Linderae prevent the production of inflammatory mediators in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 cells by suppressing NF- $\kappa$ B and MAPKs activation [J]. Cytokine, 2009, 46: 104-110.
- [47] ZHANG Y Q, XU W, LI H, et al. Therapeutic effects of total alkaloids of *Tripterygium wilfordii* Hook f. on collagen-induced arthritis in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 145(3): 699-705.
- [48] LI S C, LIU X, CHEN X R, et al. Research progress on anti-inflammatory effects and mechanisms of alkaloids from Chinese medical herbs [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 1303524.

(收稿日期: 2020-12-04 编辑: 王笑辉)