

雷公藤治疗类风湿关节炎

翁慧敏^{1,2}, 李 宁³, 张婧娴², 姚 俊², 金文野², 张叶琪²,
潘慧婕², 李 斌⁴, 李 丹⁴, 孙 阳^{5*}, 谢东浩^{2,5*}

(¹上海中医药大学, 上海 201203; ²上海市光华中西医结合医院药剂科, 上海 200052;

³上海中医药大学附属龙华医院, 上海200032; ⁴上海交通大学医学院, 上海市免疫学研究所,

上海 200025; ⁵上海市中医药研究院中西医结合关节炎研究所, 上海 200052)

摘要: 雷公藤有黄藤木、断肠草、蒸龙草、震龙根等别称, 具有祛风除湿、活血通络、消肿止痛的作用。雷公藤作为治疗类风湿关节炎常用药的历史源远流长。类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种自身免疫病, 以侵蚀性关节炎为主要特征, 其病理基础是滑膜炎, 主要表现为关节肿胀和疼痛。本文先分别叙述雷公藤和类风湿, 最后对近年来雷公藤治疗类风湿的临床研究和作用机制进行综述, 以期为临床治疗RA的提供理论参考。

关键词: 中药; 雷公藤; 不良反应; 类风湿关节炎

Roles of *Tripterygium wilfordii* in the treatment of rheumatoid arthritis

WENG Huimin^{1,2}, LI Ning³, ZHANG Jingxian², YAO Jun², JIN Wenyue², ZHANG Yeqi²,
PAN Huijie², LI Bin⁴, Li Dan⁴, SUN Yang^{5*}, XIE Donghao^{2,5*}

(¹Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; ²Department of Pharmacy,

Shanghai Guanghua Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Shanghai 200052, China;

³Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China;

⁴Shanghai Institute of Immunology, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China;

⁵Institute of Integrated Chinese and Western Medicine Arthritis, Shanghai Academy of

Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200052, China)

Abstract: The traditional Chinese medicine *Tripterygium wilfordii* has other names, such as Huangtengmu, Broken Intestine Herb, Steamed Dragon Herb and Zhenlong Root. It has the functions of dispelling wind, removing dampness, activating blood circulation, clearing collaterals, and relieving swelling and pain. *Tripterygium wilfordii* has a long history as a common medicine for the treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease characterised by erosive arthritis, the pathological basis of which is synovitis, manifested mainly by joint swelling and pain. This work first describes *Tripterygium wilfordii* and rheumatoid arthritis, and finally summarizes the clinical research and mechanism of *Tripterygium wilfordii* in the treatment of RA in recent years, aimed to provide theoretical reference for the clinical treatment of RA.

收稿日期: 2022-09-02

基金项目: 上海市自然科学基金项目(20ZR1447700); 上海市青年科技英才扬帆计划(20YF1441600)

第一作者: E-mail: w1939310401@126.com

*通信作者: 谢东浩, E-mail: xhdh2012@126.com; 孙阳, E-mail: shmzx_sy@aliyun.com

Key Words: traditional Chinese medicine; *Tripterygium wilfordii*; adverse reactions; rheumatoid arthritis

近年来,随着中医基础医学的水平不断提高和中药成分识别技术的不断升级,针对雷公藤及其衍生物、药用毒性成分等方面的研究越来越受到国内外学者的重视,尤其是雷公藤在临床用于治疗类风湿关节炎^[1-3]。雷公藤具有杀虫、消炎、解毒、抗风湿等多种药理作用,是治疗类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)的常用药物之一,治疗机制可能涉及多条信号通路^[4-6]。为了更好地宏扬中华传统中医药,更深入地了解雷公藤在类风湿性关节炎中的最新应用情况,本文对雷公藤治疗类风湿关节炎研究新进展进行综述。

1 雷公藤

雷公藤(*Tripterygium wilfordii* Hook.f)为卫矛科植物雷公藤属木质藤本植物的根^[7]。雷公藤属植物在中国分布有3种,包括:雷公藤(*Tripterygium wilfordii* Hook.f)、昆明山海棠[*T. hypoglaucum* (Levl) Hutch],其形态与雷公藤相似]和东北雷公藤(*T. regelisprague* et Takeda)^[8]。每个时期对雷公藤的记载和描述也有一定的差异,《神农本草经》中记述为“莽草”;《本草纲目》记载为“鼠莽”;汪连仕《采药书》称之为“蒸龙草”“震龙根^[9]”。雷公藤具有抗炎、抗肿瘤、杀虫及抗病原微生物等多种药理活性,是治疗类风湿关节炎较为常用的药物之一。

1.1 雷公藤的化学成分

作为传统中药,雷公藤的化学成分正在逐渐被探明,有倍半萜类、二萜类、三萜类、生物碱类以及少量苷类、酚酸类等成分^[10]。多种活性成分分别发挥不同功能,具有抗炎、调节免疫、抗肿瘤、镇痛等多种药理活性。雷公藤的毒性来源于其复杂的化学成分及生理活性成分,主要含有生物碱(如雷公藤碱戊)、二萜类(如雷公藤甲素、雷公藤乙素)、五环三萜类(如雷公藤内酯甲)、倍半萜类、脂肪油、挥发油、蒽醌类、木脂素类、卫矛醇、葡萄糖、鞣质等。其中,二萜类和生物碱类是主要活性成分。

雷公藤药效独特,是治疗RA的常用药物之

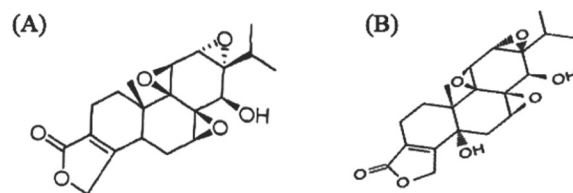
一,但其毒性不良反应限制了临床应用价值。对雷公藤的有效成分和毒性成分的研究,是雷公藤制剂减毒研究的目标,也是研制高效低毒现代中药的着眼点。(5R)-5-羟基雷公藤内酯醇[(5R)-5-hydroxytriptolide, LLDT-8, 雷藤舒]是传统雷公藤活性成分雷公藤内酯醇的全新结构衍生物(图1),是中国科学院上海药物研究所从药用植物雷公藤中提取分离,经修饰优化而得到全新结构的二萜类化合物。同时,有研究表明,LLDT-8是治疗RA的新型免疫抑制剂^[20,21]。对雷公藤的有效成分和毒性成分的研究,是雷公藤制剂减毒研究的目标,也是研制高效低毒现代中药的着眼点。LLDT-8在保留了雷公藤内酯醇类的免疫抑制活性的同时也降低了其毒性不良反应,为治疗RA的使用药物提供新的思路。

1.2 雷公藤临床不良反应研究

临床上广泛用于治疗类风湿性关节炎、慢性肾炎等多种自身免疫性疾病^[22]。虽然雷公藤在活性成分、制剂及质量分析、药理作用机制、临床应用等方面的研究已取得很大进展,但雷公藤制剂的毒性不良反应限制了其在临床上的应用。雷公藤毒性反应主要表现在对消化系统、生殖系统和心脏、肝、肾等方面,故对其减毒增效是目前临床研究的重点。对生殖系统的损伤方面,陈小均等^[23]研究发现,雷公藤会导致大鼠精子畸形率明显升高;罗立等^[24]发现,雷公藤甲素(triptolide, TPL)对睾丸支持细胞具有明显的损伤作用。夏荣平等^[25]通过对大鼠进行给药实验后最终发现,相较于其他组,雷公藤组的大鼠会引起严重的肾毒性,原因可能是通过诱导氧化应激损伤和抑制Nrf2/HO-1信号通路致使更为严重的大鼠肾毒性。TPL是雷公藤的活性成分之一,其毒性不良反应主要表现为消化系统、循环系统、免疫系统性、泌尿系统和生殖系统^[26]。杨新华等^[27]认为,TPL导致肝损伤的机制之一是通过诱导细胞色素P450A4(cytochrome P450, CYP3A4)表达下调来减慢自身代谢损伤。

表1 雷公藤的部分化学成分

编号	名称	分子式	化合物外观	参考文献
1	5αstigmastane-3β,6α-diol	C ₂₉ H ₅₂ O ₂	白色粉末	[11]
2	2,5-二甲氧基苯	C ₈ H ₈ O ₄	红色结晶	[11]
3	琥珀酸	C ₄ H ₆ O ₄	白色粉末	[11]
4	和卫矛碱	C ₃₈ H ₄₇ NO ₁₈	白色粉末	[11]
5	Epigallo-catechin	C ₁₅ H ₁₄ O ₇	无色针晶	[11]
6	雷公藤内酯甲	C ₃₀ H ₄₆ O ₃	无色针晶	[12]
7	雷公藤内酯三醇	C ₂₀ H ₂₆ O ₇	白色簇晶	[12]
8	雷酚新内酯	C ₂₁ H ₂₆ O ₄	无色片状结晶	[12]
9	雷公藤醌A	C ₂₀ H ₂₄ O ₄	淡黄色结晶	[12]
10	β-谷甾醇	C ₂₉ H ₅₀ O	白色针晶	[13]
11	丁香醛	C ₉ H ₁₀ O ₄	白色粉末	[13]
12	雷公藤乙素	C ₂₀ H ₂₄ O ₇	白色针晶	[13]
13	3-羟基-1-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-丙酮	C ₁₀ H ₁₂ O ₄	白色粉末	[13]
14	5,5'-二甲氧基落叶松脂素	C ₂₂ H ₂₈ O ₈	白色颗粒	[13]
15	新刺五加酚	C ₂₂ H ₂₆ O ₇	棕黄色粉末	[13]
16	16-羟基山海棠酸-18-O-β-D-葡萄糖	C ₂₇ H ₃₈ O ₁₀	棕黄色粉末	[13]
17	雷酚二萜酸	C ₂₁ H ₂₈ O ₄	无定型白色粉末	[14]
18	雷藤二萜醌A	C ₂₀ H ₂₄ O ₄	无定型粉末	[14]
19	右旋儿茶素	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	白色粉末	[14]
20	茶曲霉酚	C ₁₄ H ₁₄ O ₆	白色粉末	[14]
21	雷藤二萜醌F	C ₂₀ H ₂₆ O ₄	黄色结晶	[14]
22	冬青卫矛倍半萜4	C ₃₂ H ₄₀ O ₁₃	白色结晶	[14]
23	甘草次酸	C ₃₀ H ₄₆ O ₄	白色粉末	[15]
24	雷公藤内酯乙	C ₃₀ H ₄₄ O ₃	白色结晶	[15]
25	雷公藤酚C	C ₃₀ H ₄₈ O ₄	白色粉末	[15]
26	齐墩果酸3-乙酸酯	C ₃₂ H ₅₀ O ₄	白色结晶性粉末	[15]
27	(1S,4S,5R,6R,7R,8S,9S,10S)-1,8,11-triacetoxy-7-nicotinoyloxy-4,5-dihydroxy-dihydroagarofuran	C ₂₇ H ₃₅ O ₁₁ N	白色粉末	[16]
28	Triptersinine	C ₃₈ H ₄₃ O ₁₉ N	白色粉末	[16]
29	Macroregeline F	C ₃₉ H ₄₃ O ₁₉ N	白色粉末	[16]
30	雷公藤宁碱B	C ₄₃ H ₄₉ O ₁₉ N	白色粉末	[16]
31	Triptonine B	C ₄₆ H ₄₉ O ₂₂ N	白色粉末	[16]
32	Tripterygiumine A	C ₅₀ H ₅₇ NO ₂₁	白色粉末	[17]
33	Tripterygiumine B	C ₄₃ H ₄₉ NO ₁₈	白色粉末	[17]
34	16-羟基雷公藤内酯醇	C ₂₀ H ₂₄ O ₇	白色簇状结晶	[18]
35	萨拉子酸	C ₃₀ H ₄₈ O ₄	无色棱晶	[18]
36	雷公藤红素	C ₂₉ H ₂₈ O ₄	红色晶体	[18]
37	槲皮素-3-O-β-D-吡喃木糖苷	C ₂₆ H ₂₈ O ₁₆	黄色粉末	[19]
38	槲皮苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	黄色粉末	[19]



A: 雷公藤内酯醇; B: (5R)-5-羟基雷公藤内酯醇

图1 雷公藤分子结构式

2 类风湿关节炎的研究现状

1876年英国皇家医院医生乔治·W贝尔福在爱丁堡医学杂志发表了《类风湿性关节炎：诊断、病理和治疗》，第一次命名这种疾病为Rheumatoid Arthritis(RA)，描述这种病可造成脖子僵硬，甚至造成部分关节的残疾，发病时关节会红肿疼痛，并且发病关节不固定，病程时间长可能会导致关节的畸形^[28]。传统中医根据临床表现将RA归属于中医“痹病”范畴，依据病情发展变化过程中不同时期的表现各异，分别与痹病中的风痹、寒痹、湿痹、热痹、历节、顽痹、尪痹等相似^[29]。中医的痹症病机分为外因和内因，内因主要是素体虚弱，卫阳不固，正气不足；外因主要是风、寒、湿、热等外邪合而发之，表现为肢体关节及肌肉酸痛、麻木、重着、屈伸不利等，严重者可见关节变形僵直^[30,31]。

2.1 RA的致病机理

RA的致病机理尚不明确。中医角度上的RA病因：RA属于中医“痹证”的范畴，具有痹症共有的病因。历代医家对痹症的病因提出各自的看法，总体可归纳成三个方面：“正气亏虚”“外邪侵袭”“痰浊瘀血阻滞”^[32-34]。现代医学认为类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种自身免疫性疾病，以关节滑膜炎及对称性、破坏性的关节病变为主要特征，全球的患病率为0.5%~1.0%，这种疾病多发生在中老年妇女^[35]。王云等^[36]认为，RA的致病机理与免疫细胞和细胞因子有关，免疫细胞中的CD4⁺辅助T细胞可分化为Th1、Th2和Th3三类效应Th细胞。Th1主要功能是参与细胞免疫，Th2主要功能是抑制炎症反应。RA患者关节液中T细胞主要为Th1。RA患者中的Th1/Th2严重失衡会导致发生严重的炎症反应。免

疫细胞中的T_H1细胞活化后能够抑制CD4⁺和CD8⁺的活化和增殖,但在控制促炎症反应细胞因子的产生方面能力明显降低^[36]。李梅等^[37]则认为,RA的致病原因是长链非编码RNA肿瘤易感候选基因2(*lncRNA CASC2*, *CASC2*)在RA患者滑膜组织中低表达。*CASC2*过表达可抑制RA滑膜成纤维细胞炎症反应及迁移与侵袭能力,其作用机制可能与靶向负调节miR-218-5p靶基因表达相关^[37]。

2.2 RA的治疗药物

常采用糖皮质激素(glucocorticoids, GCs)对RA患者进行治疗,能够发挥抗炎作用,对缓解疼痛有较好的效果^[38]。但不同剂量的GC治疗效果不同,以最低的药物剂量和尽可能少的药物数量维持低疾病活动度为治疗目标。非甾体抗炎药(nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)通过抑制环氧化酶(cyclooxygenase, COX)活性来阻断前列腺素(prostaglandins, PGs)的生成和减少血栓烷A₂(thromboxane A₂, TXA₂)的生成从而减少炎症(如美洛昔康对与炎症有关的COX-2的抑制活性较对COX-1的抑制活性强,从而有较好的抗炎作用;塞来昔布通过抑制COX来阻止花生四烯酸合成前列腺素而抑制炎症)^[39,40]。早期应用改善病情类抗风湿药物(disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs)如甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)、来氟米特、柳氮磺吡啶在治疗RA方面效果显著,但在临床上都存在不同程度的毒性不良反应^[41,42]。四环素类抗生素(青霉素、金制剂、环孢素和米诺环素)和抗疟药(临床上常用的是羟氯喹和氯喹)等亦是用于RA治疗的抗风湿药^[43,44]。生物制剂治疗,如肿瘤坏死因子(tumour necrosis factor, TNF)阻滞剂和白细胞介素(IL)-1和白细胞介素(IL)-6对RA有很好的疗效,但常见不良反应如感染也是不可忽视的一方面^[45]。作为从药用植物雷公藤中提取分离成分之一,LLDT-8经修饰优化而得到全新结构的二萜类化合物,毒性低且具有较大的安全治疗指数。作为一类新型免疫抑制新药,对许多疾病特别是自身免疫系统性疾病有较为显著的疗效;作为抗炎免疫药物,临床疗效不但高于常用的非甾体抗炎药,其作用类似于肾上腺皮质激素,但却没有皮质激素的副作用。

3 雷公藤治疗RA的作用机制

3.1 雷公藤治疗RA的临床研究

RA的治疗以西药为主,但近年来中医疗法逐渐增多且效果良好。常用单方治疗RA的有雷公藤、青风藤、白芍等。常用中药复方治疗RA有桂枝芍药知母汤、三乌芍药汤等。常用中成药治疗RA的有新风胶囊、生地马钱丸等。雷公藤作为治疗RA的常用药物之一,人们从网络药理学、中西医结合治疗以及雷公藤的药理毒理学、雷公藤衍生物、雷公藤提取物、作用机制等方面进行深入研究,旨在为雷公藤更好治疗类风湿关节炎提供临床依据和参考资料。

2019年, Hu等^[46]运用网络药理学研究雷公藤的活性成分和用于治疗风湿性关节炎的潜在治疗靶点,成功预测、解释并证实了雷公藤与RA疾病的分子协同作用,并发现了目标治疗靶点、目标集群和生物学途径。Jiao等^[47]用雷公藤和其他四种药物制成的乳膏(雷公藤、芒硝、川芎与液体乳香佐药一起炒热,并加液体“没药”佐药翻炒)来观察对类风湿性关节炎患者关节疼痛和肿胀的影响,最终得出,短期内,雷公藤乳膏可能是一个有效的和安全的补充治疗方法的结论。戴洁梅等^[48]通过复方雷公藤逐痛颗粒辅助治疗痰瘀互结型类风湿性关节炎的临床疗效观察,最终发现相对于单用西药,复方雷公藤逐痛颗粒的效果更好。雷公藤及其衍生物虽然可有效改善RA患者晨僵持续时间、关节肿胀数、关节压痛数,降低患者红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、类风湿因子(rheumatoid factor, RF)和炎症因子水平,但是治疗窗口狭窄且临床上没有具体用法和用量的严格标准。2020年, Lin等^[3]研究了两种雷公藤雷公藤多苷片(tripterygium glycoside tablets, TGT)和雷公藤片(tripterygium wilfordii tablets, TWT)的用药指南。该指南明确了雷公藤多苷片与雷公藤片的临床功能主治、用法用量、合并用药、注意事项、疗效和安全性等内容,适用于类风湿关节炎相关的临床与基础研究领域的人员。该文提供了一个有关雷公藤两种制剂临床应用的专业指导。有研究认为,雷公藤提取物具有免疫抑制、软骨保护

和抗炎作用,雷公藤提取物将是一种替代药,可以替代传统治疗RA患者所用的DMARDs^[49]。Zhou等^[50]对近20年天然药物在慢性骨骼疾病的临床实验中的安全性做出评述,从正反两方面总结了卫矛科、天然雷公藤药物的临床实践结果,单独使用雷公藤并不逊色于MTX+雷公藤联合治疗,但在活动性RA患者中,联合治疗优于MTX单药治疗。这些疗效结果证实,雷公藤联合甲氨蝶呤是治疗活动性RA的一种更安全有效的治疗方法,为临床医生提供循证信息。

临床上,治疗RA常用的雷公藤制剂及衍生物包括:雷公藤多苷片、雷公藤内酯醇等。2021年,《Medicinal Research Reviews》的一篇研究报道了一个令人振奋的消息:雷公藤可用于治疗类风湿关节炎。他们研究制定了《临床雷公藤多苷/雷公藤苷片治疗类风湿性关节炎》(编号T/CACM1337-2020)实践指南》。经过中国中药协会批准,规范基于雷公藤治疗的临床应用规范,从而减少不良反应事件的发生。该指南从雷公藤的临床应用进行指导,在化学成分、质量控制、临床观察、潜在的药理机制和有毒的表现和机制方面做了详细说明,将提高中西医结合专业临床医生、基础研究人员和计算机科学家跨学科关注对雷公藤临床

应用的认识^[1]。Liu等^[2]探索了雷公藤制剂昆仙胶囊(Kunxian Capsule, KX)治疗RA的有效性和安全性,他们认为,KX可能是一个更有效和安全的治疗RA候选药物。

3.2 雷公藤治疗类风湿关节炎的作用机制研究

雷公藤治疗RA疗效显著。雷公藤及其衍生物可有效改善RA患者晨僵持续时间、关节肿胀数、关节压痛数,降低患者ESR、CRP、RF和炎症因子水平等,其作用机制可能通过多通路多靶点实现治疗RA的效果。

3.2.1 内源竞争性RNA轴

Wen等^[51]研究认为,TPL通过调节hsa-circ-0003353/miRNA-31-5p/细胞周期蛋白依赖激酶1(cyclin dependent kinase 1, CDK1)信号通路抑制类风湿关节炎成纤维细胞样滑膜细胞(RA-fibroblast-like synoviocytes FLSs, RA-FLSs)的生长和炎症反应(图2)。TPL抑制RA-FLS的生长周期、活力和增殖以及细胞因子的生产,而hsa-circ-0003353的过度表达将解除TPL对RA-FLSs的抑制作用。MiR-31-5p过表达抵消了hsa-circ-0003353上调对TPL处理的RA-FLSs的炎症反应和增殖的影响,CDK1的下调消除了hsa-circ-0003353过表达对TPL处理的RA-FLSs炎症反应和增殖的影响。他们认为,这个

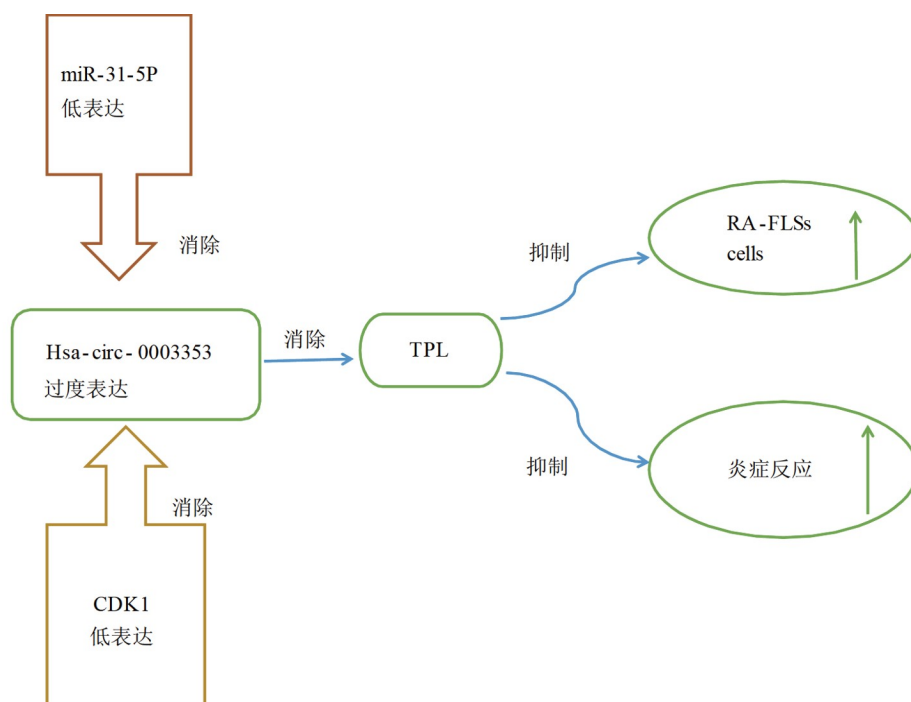


图2 内源的竞争性RNA轴

神奇的竞争性内源RNA轴可能作为生物标志物用于筛选用TP治疗的RA患者, 在RA的诊断和治疗方面也拥有潜在的应用前景。

3.2.2 细胞信号通路

许多类型的细胞在RA的致病性中起着关键作用, 例如T细胞、B细胞、巨噬细胞、树突状细胞(dendritic cells, DCs)、破骨细胞(osteoclasts, OCs)和FLSs。雷公藤及其成分能够通过调节上述细胞的功能来控制疾病活动度。Lin等^[52]用非受体酪氨酸蛋白激酶JAK2抑制剂(Janus-activated kinase 2, JAK2)/信号传感器和转录激活3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)阻断剂AZD1480来治疗FLSs增殖, 免疫组织化学染色法被用来识别FLSs中的波形蛋白和CD68, 用流式细胞术分析细胞增殖实验、细胞周期来检测FLSs的增殖, 结果表明, TPL治疗RA其生理效应是通过抑制JAK2/STAT3信号通路来抑制炎症细胞因子的表达并抑制FLS增殖的。这为TPL预防类风湿性关节炎的机理提出了一个新的见解。Tang等^[53]通过构建信号通路和细胞间信息交互网络, 可视化雷公藤成分的影响, 总结分子机制并推测潜在的靶细胞和蛋白质, 结果发现, 雷公藤成分可以抑制致病细胞的分化和增殖, 另外, 雷公藤成分可以降低致病细胞因子的水平, 如白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等。许多信号通路参与了雷公藤成分作用的基本机制, 如磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)、核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路等。此外, 有研究认为, KX治疗RA的机制是通过钙信号通路、环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)信号通路、环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)蛋白激酶G(G-protein kinase G, PKG)信号通路和PI3K-AKT(protein kinase B, AKT)信号通路。这些通路本身固有的生物学功能, 包括如辅助因子绑定、辅酶绑定等功能, 主要是影响Th17细胞。巨噬细胞和滑膜成纤维细胞的细胞周期的分化和成熟, 这些通路均与抑制炎症反应有关。他们构建了一个疾

病网络, 发现次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶2(inosine 5'-monophosphate dehydrogenase 2, IMPDH2)、次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶1(inosine 5'-monophosphate dehydrogenase 1, IMPDH1)是KX不良反应的关键基因, 不良反应有关基因导致的负调节核酸, 因此, KX是干预RA相对安全的替代药物^[54]。

雷公藤红素(celastrol, CEL)和TPL作为雷公藤的活性成分, 治疗RA的机制尚未清楚。Song等^[55]对CEL和TPL的化学成分、生物利用度(生物药效率)和在RA中的治疗靶点进行综述, 证明CEL治疗靶点涉及NF- κ B、内质网Ca²⁺-ATP酶、骨髓分化因子2、Toll样受体4、促炎症趋化因子、DNA损伤、细胞周期阻滞和细胞凋亡等众多途径。TPL能抑制NF- κ B信号通路、抑制NF- κ B受体激活剂/核因子- κ B受体激活剂配体/骨保护蛋白信号通路、抑制环氧化酶、抑制基质金属蛋白与细胞因子。雷公藤有多个重要生物活性成份, 但其多靶点毒性作用限制了其应用, 为减少雷公藤毒性、需要进行剂量控制和结构修饰。

TPL是雷公藤的主要药理和毒性成分, 在治疗RA时产生的肾毒性机制尚未完全阐明。Shen等^[56]认为, 有机阳离子转运蛋白2(organic cation transporter 2, Oct2)对TPL治疗RA肾毒性具有关键作用, 胶原性关节炎(collagen-induced arthritis, CIA)状态下TPL诱导的肾损伤加重, CIA大鼠TP给药后肾皮质TPL浓度高于髓质浓度, CIA条件下肾Oct2表达上调。TPL的肾脏摄取主要取决于大鼠肾脏切片和人胚胎肾细胞系(human embryonic kidney, HEK)-293T细胞中的Oct2。TPL的肾脏摄取主要取决于大鼠肾脏切片和HEK-293T细胞中的Oct2, 最后的Oct2沉默证实介导了TPL的肾脏毒性, TNF- α 被认为是Oct2的调节剂。

RA是一种自身免疫性疾病。FLSs在RA的滑膜增生和炎症中起主要作用, FLSs在RA中表现出具有侵袭性的独特特征。Zhou等^[57]研究发现, (5R)-5-羟基雷公藤内酯(LLDT-8)具有抑制RA-FLSs的增殖和侵袭作用, WAKMAR2的沉默促进了RA-FLSs的增殖。LLDT-8通过上调WAKMAR2, 使WAKMAR2与miR-4478的竞争性结合增加, 从而解除miR-4478对靶基因E2F1和p53的抑制作用, 使

*E2F1*和*p53*表达上调,从而抑制RA-FLSs细胞的增殖和侵袭功能,证明了LLDT-8对RA-FLSs的抑制作用依赖于WAKMAR2/miR-4478/*E2F1*/*p53*信号通路,为雷公藤治疗RA的机制提供一定的参考价值。

范文强等^[58]发现,TPL能够明显改善类风湿关节炎,其作用机制与促进IL-10、血管内皮生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)表达,增加Treg细胞比例,抑制IL-17、TNF- α 、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)表达有关。马衍慧等^[59]通过对RA患者分组给药进行治疗,发现雷公藤多苷治疗RA的机制是通过下调miR-146a表达水平从而减少Th17细胞构成比,增加Treg细胞构成比,从而达到治疗RA的效果。

4 总结与讨论

RA的早期诊断十分重要,一旦患者诊断出RA,总体治疗目标是在约6个月内达到完全缓解或至少显著降低疾病活动度,以防止RA的关节损伤、残疾和全身表现,80%治疗不充分的患者关节错位,40%的患者在发病后十年内无法工作^[60]。不断重新评估个体患者的疾病状态和治疗效果以及时进行调整非常重要。RA不仅造成患者身体机能、生活质量及社会参与度下降,亦给患者家庭和社会带来巨大的经济负担^[61]。RA患者存在一定程度的抑郁和焦虑情绪,以抑郁情绪为主,并与病情及生活质量存在相关性。有调查发现,45.3% RA患者的生活质量受到类风湿关节炎的严重影响,其中,心理因素对病情的影响占比例最高^[62,63]。

用药方面,非甾体抗炎药、糖皮质激素、改变病情抗风湿药是治疗RA的基础用药,但临床应用中存在不同程度的不良反应,需要选择性用药^[64]。糖皮质激素是一把双刃剑,对安全剂量范围没有公用的国际标准,即使小剂量应用仍会有不良反应发生,对于病程较长的非早期RA患者,普遍存在骨质疏松、高血压、胃肠道病变、感染等不良反应。生物制剂也是核心治疗药物,在减轻症状和体征、减少致残及延缓影像学结构破坏等方面优于其他慢性抗风湿药,但因个体对其敏感性和耐受性的差异,可能会引起较严重的不良

反应^[65]。

雷公藤是一种具有我国特色、很有前途的抗风湿药物。在治疗类风湿关节炎方面,相较于其他传统药物,如甲氨蝶呤、来氟米特等,雷公藤起效速度、症状改善速度以及炎症指标降低速度较快,但同时雷公藤也是具有毒性的中药,笔者认为科研工作者们可通过炮制配伍、改变剂型、联合用药、改进工艺等方面进一步研究如何对雷公藤增效减毒。

RA的病因和发病机制复杂,是临床常见疾病,发病时间长,危害较大,目前尚无确切治疗手段,其发病被认为是遗传因素和环境因素共同作用的结果。雷公藤是治疗RA的常用药物之一,具有良好的疗效的同时也有着较大的毒性不良反应。LLDT-8是从雷公藤中提取分离经修饰优化而得到全新结构的二萜类化合物,既保留了雷公藤内酯醇类的免疫抑制活性,同时降低了其毒性不良反应。开发低毒高效全新结构化合物是目前的研究方向。探索RA发病机制、从现象追踪到本质,用价格低廉的新治疗药物进行临床治疗是目前该领域亟待解决的问题。

参考文献

- [1] Zhang Y, Mao X, Li W, et al. *Tripterygium wilfordii*: an inspiring resource for rheumatoid arthritis treatment. *Med Res Rev*, 2021, 41(3): 1337-1374
- [2] Liu YF, Zhang Z, Zhang JJ, et al. The derivative of *Tripterygium wilfordii* Hook F-Kunxian capsule, attenuated rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 4178140
- [3] Lin N, Zhang YQ, Jiang Q, et al. Clinical practice guideline for *Tripterygium glycosides*/*Tripterygium wilfordii* tablets in the treatment of rheumatoid arthritis. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 608703
- [4] 王杰, 刘健, 文建庭, 等. 雷公藤甲素抑制类风湿关节炎患者的成纤维样滑膜细胞的炎症和迁移: 基于circRNA 0003353/JAK2/STAT3信号通路. *南方医科大学学报*, 2022, 42(3): 367-374
- [5] 宋新强, 任雨轩, 代二琴, 等. 雷公藤红素治疗类风湿关节炎的组学联合分析. *信阳师范学院学报(自然科学版)*, 2022, 35(2): 202-209
- [6] 陈颖婷, 何柯新, 王云秀, 等. 雷公藤内酯醇对类风湿关节炎大鼠TLR4/NF- κ B信号通路的调控作用研究. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(17): 2053-2057

- [7] 胡德俊, 彭泽燕, 何东初. 雷公藤的药理作用研究进展. 医药导报, 2018, 37(5): 586-592
- [8] 苏桂花, 苑述刚, 马少丹, 等. 雷公藤的本草学及临床应用研究. 河南中医, 2011, 31(4): 412-414
- [9] 任利文, 郑湘锦, 李婉, 等. 雷公藤毒性的历史认识与评价. 医药导报, 2021, 40(5): 637-641
- [10] 肖治均, 刘传鑫, 杨欣欣, 等. 雷公藤研究进展及其质量标志物的预测分析. 中草药, 2019, 50(19): 4752-4768
- [11] 陈玉, 杨光忠, 李援朝. 雷公藤化学成分的研究. 天然产物研究与开发, 2005, 17(3): 301-302
- [12] 阙慧卿, 耿莹莹, 林绥, 等. 雷公藤化学成分的研究. 中草药, 2005, 36(11): 1624-1625
- [13] 刘建群, 伍秋珊, 余昭芬. 雷公藤化学成分及其热稳定性研究. 林产化学与工业, 2017, 37(2): 72-78
- [14] 黎曼欣, 崔夏莲, 黄冬冬, 等. 雷公藤化学成分及其黄烷醇抗氧化活性研究. 中草药, <https://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20221214.1438.002.html>
- [15] 蒋红霞, 伍秋珊, 刘莉, 等. 雷公藤三萜类成分及其药理活性研究进展. 中成药, 2022, 44(4): 1223-1231
- [16] 闫建功, 王一竹, 吴先富, 等. 雷公藤中倍半萜生物碱类化学成分的研究. 中草药, 2022, 53(7): 1933-1938
- [17] 刘莉, 闫君, 舒积成, 等. 雷公藤生物碱类成分及其药理活性研究进展. 天然产物研究与开发, 2019, 31(12): 2170-2181
- [18] 康冰亚, 赵熙婷, 杨亚蕾, 等. 雷公藤的药理作用及临床应用. 中华中医药学刊, 2021, 39(6): 102-106
- [19] 双鹏程, 张东明, 罗永明, 等. 雷公藤叶的化学成分研究. 中药材, 2020, 43(10): 2453-2458
- [20] Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: an overview. *Cells*, 2021, 10(11): 2857
- [21] Felson D, Smolen JS. Trial of upadacitinib or abatacept in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 2021, 384(1): 83
- [22] 杨冬梅, 刘俊. 雷公藤多苷临床应用及不良反应的研究进展. 中国医院药学杂志, 2018, 38(20): 2185-2190
- [23] 陈小均, 贾玉森, 张志杰, 等. 雷公藤多苷致大鼠精子畸形初步研究. 实验动物科学, 2022, 39(1): 23-27
- [24] 罗立, 卢树宏, 张嘉慧, 等. 雷公藤甲素对小鼠睾丸支持细胞人白细胞分化抗原36蛋白表达及脂质代谢水平的影响. 药物评价研究, 2022, 45(7): 1266-1273
- [25] 夏荣平, 孙淑萍, 张家豪, 等. 基于Nrf2/HO-1通路比较雷公藤与及己根水提取物对大鼠的肾毒性. 通化师范学院学报, 2021, 42(2): 63-69
- [26] 姚利琛, 戴岳. 雷公藤甲素的毒理作用研究进展. 海峡药学, 2021, 33(4): 22-24
- [27] 杨新华, 夏宏光, 金涌. 雷公藤甲素通过抑制细胞色素P450A4酶增强肝损伤研究. 安徽医科大学学报, 2020, 55(4): 496-502
- [28] Balfour GW. On rheumatoid arthritis: its diagnosis, pathology, and treatment. *Edinb Med J*, 1876: 21(10): 920-929
- [29] 吴玉娜, 刘淑清. 中西医治疗类风湿关节炎的研究进展. 实用中医内科杂志, 2022, 36(3): 72-75
- [30] 郭苏健, 姚博, 赵延龙, 等. 类风湿关节炎的中医药治疗优势. 中华中医药学刊, 2017, 35(7): 1769-1771
- [31] 杜羽, 姜泉. 路志正教授运用《金匱要略》理论论治风湿病经验. 风湿病与关节炎, 2018, 7(5): 48-50, 67
- [32] 徐佳琦, 周寅敏. 类风湿性关节炎的中医药治疗效果研究进展. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(A2): 121, 125
- [33] 张勇, 温蕾. 中医对风湿性关节炎的病因病机认识及治疗现状研究. 中医临床研究, 2018, 10(35): 144-146
- [34] 肖红, 姜泉, 焦娟, 等. 从痰湿瘀毒论治类风湿关节炎. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(1): 115-118
- [35] Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2016, 388(10055): 2023-2038
- [36] 王云, 王礼文. 免疫细胞及细胞因子在类风湿性关节炎中的致病机制研究进展. 中国康复医学杂志, 2007, 22(4): 370-373
- [37] 李梅, 蒋锦梅, 欧大明, 等. lncRNA CASC2通过调控miR-218-5p表达对类风湿关节炎滑膜成纤维细胞炎症反应及迁移与侵袭的影响. 安徽医科大学学报, 2022, 57(8): 1229-1234
- [38] 邱巧丽, 毛素芳, 吴玉. 不同剂量糖皮质激素联合艾拉莫德治疗难治性类风湿关节炎的临床分析. 现代实用医学, 2022, 34(3): 320-322
- [39] 陈金堂, 王波, 季卫平. 类风湿关节炎常用药物治疗方案及进展. 中国现代医生, 2022, 60(3): 193-196
- [40] 王平, 顾振纶. 新型非甾体抗炎药—美洛昔康. 中国新药与临床杂志, 2000(6): 499-501
- [41] 赵明妹. 塞来昔布治疗类风湿关节炎(RA)的临床效果及对临床症状类风湿因子的影响. 当代医学, 2022, 28(6): 43-46
- [42] 鲍春德, 黄文群, 陈顺乐, 等. 来氟米特治疗类风湿关节炎双盲随机对照研究. 中华风湿病学杂志, 2000(1): 44-46
- [43] 池里群, 周彬, 高文远, 等. 治疗类风湿性关节炎常用药物的研究进展. 中国中药杂志, 2014, 39(15): 2851-2858
- [44] 杜凯阳, 肖征宇. 柳氮磺吡啶治疗类风湿关节炎研究进展. 中国药物与临床, 2008(6): 480-482
- [45] 卿平英, 刘毅. 生物制剂在类风湿关节炎应用中的感染风险评估与选择. 西部医学, 2019, 31(8): 1305-1308
- [46] Hu W, Fu W, Wei X, et al. A network pharmacology study on the active ingredients and potential targets of *Tripterygium wilfordii* Hook for treatment of Rheumatoid Arthritis. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 1-15
- [47] Jiao J, Tang X, Gong X, et al. Effect of cream, prepared with *Tripterygium wilfordii* Hook F and other four medicinals, on joint pain and swelling in patients with rheumatoid arthritis: a double-blinded, randomized, placebo controlled clinical trial. *J Tradit Chin Med*, 2019,

- 39(1): 89-96
- [48] 戴洁梅, 程鹏, 何东仪, 等. 复方雷公藤逐痛颗粒辅助治疗痰瘀互结型类风湿关节炎的临床效果观察. 现代生物医学进展, 2019, 19(4): 743-746
- [49] Bao J, Dai SM. A Chinese herb *Tripterygium wilfordii* Hook F in the treatment of rheumatoid arthritis: mechanism, efficacy, and safety. *Rheumatol Int*, 2011, 31(9): 1123-1129
- [50] Zhou D, Zhang H, Xue X, et al. Safety evaluation of natural drugs in chronic skeletal disorders: a literature review of clinical trials in the past 20 years. *Front Pharmacol*, 2022, 12: 801287
- [51] Wen J, Liu J, Wan L, et al. Triptolide inhibits cell growth and inflammatory response of fibroblast-like synoviocytes by modulating hsa-circ-0003353/microRNA-31-5p/CDK1 axis in rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol*, 2022, 106: 108616
- [52] Lin J, Tao K, Gao N, et al. Triptolide inhibits expression of inflammatory cytokines and proliferation of fibroblast-like synoviocytes induced by IL-6/sIL-6R-mediated JAK2/STAT3 signaling pathway. *Curr Med Sci*, 2021, 41(1): 133-139
- [53] Tang Y, Liu Q, Feng Y, et al. Tripterygium ingredients for pathogenicity cells in rheumatoid arthritis. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 583171
- [54] Tang Y, Zhang Y, Li L, et al. Kunxian capsule for rheumatoid arthritis: inhibition of inflammatory network and reducing adverse reactions through drug matching. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 485
- [55] Song X, Zhang Y, Dai E. Therapeutic targets of thunder god vine (*Tripterygium wilfordii* hook) in rheumatoid arthritis (Review). *Mol Med Report*, 2020, 21(6): 2303-2310
- [56] Shen Q, Wang J, Yuan Z, et al. Key role of organic cation transporter 2 for the nephrotoxicity effect of triptolide in rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol*, 2019, 77: 105959
- [57] Zhou X, Xie D, Huang J, et al. Therapeutic effects of (5R)-5-hydroxytriptolide on fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis via lncRNA WAKMAR2/miR-4478/E2F1/p53 axis. *Front Immunol*, 2021, 12: 605616
- [58] 范文强, 吕书龙, 马玲, 等. 雷公藤甲素治疗类风湿关节炎的作用机制及安全性分析. 中草药, 2019, 50(16): 3866-3871
- [59] 马衍慧, 章建峰, 刘丽敏. 雷公藤多苷下调miR-146a表达以改善类风湿关节炎患者Th17和Treg细胞数目失衡的机制研究. 全科医学临床与教育, 2021, 19(8): 684-687
- [60] Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis. *Cells*, 2020, 9(4): 880
- [61] 曾小峰, 朱松林, 谭爱春, 等. 我国类风湿关节炎疾病负担和生存质量研究的系统评价. 中国循证医学杂志, 2013, 13(3): 300-307
- [62] 朱丽芳, 俸一然, 许东云. 类风湿关节炎患者生存质量的研究进展. 风湿病与关节炎, 2018, 7(4): 76-80
- [63] 何开周. 类风湿关节炎患者的心理健康状况及其与生命质量的关系研究. 名医, 2019(8): 7-8
- [64] 王景红, 刘菁华, 汪文琪, 等. 类风湿关节炎常用药物及其不良反应. 中国药房, 2014, 25(48): 4601-4603
- [65] 孙雨. 甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的不良反应综述. 风湿病与关节炎, 2016, 5(2): 78-80