

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2023.02.014

白芍总苷治疗类风湿性关节炎研究进展

王丹丹¹ 高立珍^{2△} 周宇荣¹¹湖北中医药大学中医临床学院, 武汉 430065²湖北中医药大学附属十堰市中医医院, 湖北十堰 442012**关键词** 白芍总苷; 类风湿性关节炎; 药理作用; 综述**中图分类号** R259; R285 **文献标志码** A

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种常见的慢性全身性自身免疫性疾病,可导致进行性关节破坏和相关血管、骨质等共同损伤^[1],临床表现为晨僵、对称性关节肿痛、活动障碍、关节畸形等。根据其临床表现,可归属于中医学“痹证”“尪痹”范畴。RA 具体发病机制暂未完全阐明,基本病理改变为滑膜炎、血管翳形成,并逐渐破坏关节软骨和软骨下的骨质,最终导致关节畸形和功能丧失,甚至致残。长期的关节疼痛、活动障碍,使得多数患者出现焦虑、抑郁等异常心理状态,从而影响生活质量^[2]。在 RA 治疗上,西医通常使用非甾体抗炎药、糖皮质激素、生物制剂等药物,其弊端在于费用高昂、长期服用副作用大、要求患者依从性好。而中药制剂与之相比有着疗效稳定、不良反应少且能提高患者依从性的优势,具有良好的应用前景。白芍为毛茛科芍药属植物芍药的干燥根,具有养血调经、敛阴止汗、柔肝止痛、平抑肝阳作用^[3]。白芍总苷(total glycosides of paeony, TGP)为白芍的主要有效成分,有多种药理作用,其作为辅助性药物,不仅对治疗 RA 有一定疗效,还可减轻患者不良反应。本文将从实验药理、临床研究 2 个方面对 TGP 治疗 RA 的最新研究进展进行综述,以期对 TGP 治疗 RA 提供科学依据。

1 TGP 治疗 RA 的药理研究

RA 的基本病理改变为滑膜炎和血管翳形成,而引起关节软骨及骨质的破坏最终使得关节畸形、丧失活动能力。相关药理研究^[4]表明,TGP 为中草药白芍中的一组糖苷类物质,主要包括芍药苷、氧化芍药苷、芍药内酯苷、羟基芍药苷、苯甲酰芍药苷等成分。芍药苷是 TGP 中含量最多的 1 种,占 TGP 活性成分

和药理作用的 90%。研究^[5]表明,TGP 具有抗炎、免疫调节、镇痛、降血糖、保护肝功能、抗血栓等药理作用,对 RA 有显著的治疗作用。

1.1 抗炎作用

相关研究表明,TGP 具有十分显著的抗炎作用。燕丽君等^[6]通过构建胶原诱导性关节炎(collagen induced arthritis, CIA)大鼠模型探究 TGP 调控 Toll 样受体 4(toll-like receptors, TLR4)/核因子- κ B(nuclear factor, NF- κ B)信号通路对炎症因子水平的影响及其作用机制,发现给予不同剂量 TGP 治疗后,各组大鼠关节滑膜组织中 TLR4 和 NF- κ B p65 表达水平都明显降低,并且炎症反应均明显改善,其中 100 mg/kg TGP 的治疗效果最好;表明 TGP 可明显减轻 CIA 大鼠炎症反应,其作用机制可能为抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路的活化。马运锋等^[7]采用不同浓度的 TGP 处理 RA 成纤维样滑膜细胞(fibroblast-like synovio-cytes, FLS),发现 FLS 细胞中 Ki67 抗原表达水平降低,裂解的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(cysteiny aspartate-specific proteinase, Caspase)-3 表达水平升高,细胞活力降低,细胞凋亡率升高,白细胞介素(interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 含量降低;说明 TGP 可抑制 FLS 增殖、促进 FLS 细胞凋亡,从而减少炎症因子的释放,起到抗炎作用。此外,有研究^[8]证实,TGP 还可通过减少 Th1 促炎性细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 表达和增加 Th2 抑炎性细胞因子 IL-10 产生,从而达到抗炎效果。由此可知,TGP 可能通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路、提高 FLS 细胞凋亡率等途径来起到抗炎作用。

1.2 免疫调节作用

RA 是一种慢性免疫性疾病,其病因暂不明确,但有研究显示 RA 可能与免疫系统的紊乱有关,尤其是 CD4⁺ T 细胞中的调节性 T 细胞(regulatory T cells,

[△]通信作者, Corresponding author, E-mail: 15971875641@163.com

Treg)、辅助 T 细胞(helper T cell, Th)免疫功能的失衡^[9]。研究^[10]表明, TGP 治疗 RA 主要是通过信号转导及转录激活蛋白(signal transducer and activator of transcription, STAT)3 信号通路抑制脾脏滤泡辅助 T 细胞(follicular helper T cell, Tfh 细胞)分化和生发中心(germinal cent, GC)形成, 从而抑制自身免疫反应, 改善 RA 症状。同时有研究^[11]证实, TGP 可通过抑制 Th1 和 Th2 细胞功能, 来降低促炎细胞因子水平, 抑制炎症反应; 通过降低脾脏和淋巴结中 CD4⁺ 细胞比例、CD4⁺ 细胞/CD8⁺ 细胞比值和 IFN- γ 水平, 增加 CD8⁺ 细胞比例, 来发挥免疫调节作用; 通过调节 T 细胞和 B 细胞功能、抑制淋巴细胞增殖, 来实现体液免疫和细胞免疫。唐燕等^[12]发现, 小鼠被灌胃给予 TGP 脂质体后, 腹腔内的巨噬细胞对鸡红细胞的吞噬作用有显著提升, 表明非特异性细胞免疫功能有所提高。CD4⁺ T 细胞是调节免疫功能的重要细胞, 当 CD4⁺ T 细胞水平过高时容易出现超敏反应, 发生自身免疫性疾病如 RA; 而 CD8⁺ T 细胞是杀伤性细胞, 升高 CD8⁺ 细胞的比例可以抑制免疫反应。以上研究表明, TGP 可以通过降低 CD4⁺ 细胞的比例, 降低 CD4⁺/CD8⁺ 比值, 升高 CD8⁺ 细胞的比例, 加强巨噬细胞对外来细胞的吞噬作用来调节免疫功能, 从而使体内免疫系统趋于平衡, 并改善 RA 症状。

1.3 镇痛作用

徐娟等^[13]发现白芍醇提物能抑制醋酸致痛小鼠扭体反应, 延长热水缩尾反应小鼠的缩尾潜伏期; 说明白芍醇提物可以起到一定的镇痛作用。房伟^[14]采用小鼠热板法研究 TGP 对疼痛的缓解效果, 发现不同剂量的 TGP 对于热板所导致的疼痛都可以起到抑制作用, 尤其在剂量为 200 mg/kg 时镇痛效果最好。有研究小组^[15]通过研究芍药苷对大鼠坐骨神经的慢性压迫性损伤(chronic compressive injury, CCI)所引起的神经病理性疼痛的作用, 发现芍药苷能显著减轻 CCI 所引起的神经病理性疼痛, 并且该作用与脊髓神经炎症的调节有关; 表明芍药苷是一种潜在的神经性疼痛治疗剂。同时, Andoh 等^[16]研究了芍药苷是否对紫杉醇诱导的机械性痛觉超敏具有抑制作用, 结果表明, 预防性局部应用芍药苷可通过激活腺苷 A1 受体(adenosine A1 receptor, A1R)保护感觉神经免受脱髓鞘损伤, 从而有效缓解紫杉醇诱导的机械性痛觉超敏。通过以上研究, 可以总结出 TGP 具有很好的镇痛作用。

1.4 护肝作用

中药白芍归肝、脾经, 有柔肝止痛、平抑肝阳、养

血调经之功效。TGP 自白芍根部提取, 有保护肝脏的功效^[17]。现 TGP 已被加工制成中成药制剂白芍总苷胶囊, 在临床上用于治疗 RA。王云莲等^[18]研究了芍药苷对大鼠放射性肝纤维化的影响, 结果显示模型组大鼠肝细胞肿胀、肝组织结构改变、肝脏/体重比显著升高, 血清中 α -平滑肌肌动蛋白(smooth muscle actin, SMA)、胶原蛋白 I 和纤连蛋白(fibronectin, FN)表达以及丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)水平显著升高; 芍药苷组大鼠肝脏组织受损得到明显改善, 肝脏/体重比显著降低, 血清 α -SMA、胶原蛋白 I 和 FN 表达以及 ALT、AST、ALP 水平显著降低; 提示芍药苷可以通过抑制肝细胞凋亡和肝星状细胞激活来改善肝纤维化、保护肝脏。贾岚等^[19]研究表明, TGP 可能通过改善微循环抑制 PI3K-Akt 通路来调节细胞功能与代谢, 使之处于平衡状态, 从而对肝损伤肝阴虚证起到保护作用。甲氨蝶呤和来氟米特在临床上常常联合起来用于治疗 RA, 治疗效果很好, 但对肝脏损伤风险较大^[20-21]。有研究^[22-23]发现, 将 TGP 与来氟米特、甲氨蝶呤合用, 可以起到对肝脏的保护作用, 明显降低肝功能损伤的发生率。Shen M 等^[24]研究也发现, TGP 可使血清总胆红素(total bilirubin, TBIL)、AST、ALT 和 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, γ -GT)等指标明显降低。孙晓歌等^[25]研究表明, 白芍总苷胶囊治疗干燥综合征合并原发性胆汁性肝硬化可明显改善患者黄疸、肝区不适、乏力等症状, 证实 TGP 可以明显改善肝功能。

1.5 抗血栓

研究^[26-27]显示, RA 患者发生静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)的风险要高于非 RA 患者。血流速度减慢、血液黏稠、血管狭窄、血管炎性改变等都可导致血栓形成。有研究^[19, 28]表明, TGP 可以通过明显降低血浆血栓素 B₂ 水平来减轻血小板聚集。另有研究^[29-31]证明, TGP 可以显著降低血栓湿质量和干质量, 延长体内血栓形成时间, 减少血栓长度, 抑制红细胞压积, 降低血液黏度等, 从而达到抗血栓作用。

1.6 调节肠道菌群

有研究者^[32]发现, TGP 可以通过调节肠道黏膜免疫来改善 CIA 大鼠相关炎性指标。沈琦佳^[33]证实 TGP 可以修复 CIA 大鼠肠黏膜屏障, 阻止肠道内的有害物质影响肠道黏膜免疫。彭金娥等^[34]纵向观察

了不同剂量 TGP 给药 12 周过程中对 CIA 大鼠以及正常大鼠肠道菌群的影响,发现 TGP 对 CIA 大鼠肠道菌群的调节效果要强于正常大鼠,不同剂量的 TGP 对 CIA 大鼠肠道菌群的影响不同,高剂量 TGP 对 CIA 大鼠的影响要大于中、低剂量。上述研究说明 TGP 可以通过调节肠道菌群对 CIA 大鼠的治疗产生有益作用。

2 TGP 治疗 RA 的临床研究

吴婷婷等^[35]将 120 例 RA 患者分为对照组和观察组,对照组予以单纯来氟米特治疗,观察组采用 TGP 联合来氟米特治疗,结果显示治疗 3 个月后观察组血清类风湿因子(rheumatoid factor,RF)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate,ESR)、C 反应蛋白(C reactive protein,CRP)水平显著低于对照组,握力水平显著高于对照组,晨僵时间显著短于对照组;表明 TGP 改善 RA 患者症状疗效确切,同时还可减轻炎症反应。谢子葳等^[36]通过 Meta 分析发现,TGP 联合甲氨蝶呤及来氟米特治疗 RA 不仅能有效提高治疗效果,明显改善患者病情,还可减少甲氨蝶呤及来氟米特所引起的不良反应。何昶等^[37]研究证明,在甲氨蝶呤联合来氟米特治疗 RA 的基础上加用 TGP,可以显著改善患者症状,增强抗炎效果。黄皆和等^[38]研究表明,TGP 可明显减轻 RA 引起的关节破坏及滑膜细胞损伤程度。以上研究都证实 TGP 是 RA 辅助治疗的良好选择^[39],不仅可以降低 RF、ESR、CRP 等炎症指标,改善 RA 患者症状,还能减轻甲氨蝶呤和来氟米特带来的不良反应,增强治疗效果。

3 总结与展望

综上所述,RA 的治疗仍是研究者和患者面临的一个严重问题。一方面 RA 的机制暂不明确,目前仍未找到彻底治愈的方法;另一方面,由于 RA 无法根治,患者需要长期接受治疗,身体的疼痛、西药带来的副作用以及高昂的费用给患者带来了巨大的心理压力和经济损失。本文从药理研究和临床研究 2 个方面来论述。在药理作用方面,TGP 具有抗炎、免疫调节、调节肠道菌群、镇痛等作用,可以有效改善 RA 症状;TGP 还可在有效治疗 RA 的同时保护肝脏、减轻甲氨蝶呤等药物对肝脏造成的损害;另外,TGP 的抗血栓作用还能降低 RA 患者 VTE 的发生率。在临床研究方面,在使用甲氨蝶呤联合来氟米特治疗 RA 时加用 TGP,不仅可显著提高疗效,还能减少西药带来的副作用;甚至在保证疗效的同时可以减少西药的使

用,以减轻患者的经济负担。在今后的研究中,还需对 RA 的发病机制及 TGP 治疗 RA 的机理进行深入研究,以期为 TGP 治疗 RA 提供更多的科学依据。

参 考 文 献

- [1] McInnes IB, Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*, 2017, 389(10086): 2328-2337.
- [2] 石颖,邹庆华,张艳,等. 类风湿关节炎疾病活动度与患者心理状态和认知功能的相关性研究[J]. *免疫学杂志*, 2018, 34(12):1082-1089.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 2020 年版 一部 [M]. 北京:中国医药科技出版社, 2020:108-109.
- [4] 郑琳颖,潘竞镨,吕俊华,等. 白芍总苷药理作用研究[J]. *广州医药*, 2011, 42(3):66-69.
- [5] 汪娟,王芳. 白芍总苷治疗自身免疫性疾病的研究进展[J]. *医学综述*, 2021, 27(22):4481-4485.
- [6] 燕丽君,佟胜全,刘静,等. 白芍总苷介导 TLR4/NF- κ B 信号通路对类风湿关节炎模型大鼠的治疗作用及其机制[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2021, 47(2):390-396.
- [7] 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、凋亡和炎症因子的影响[J]. *沈阳药科大学学报*, 2022, 39(6):677-683.
- [8] 张亚兵. 蛇葡萄素、白芍总苷减轻大鼠实验性结肠炎的作用及机制研究[D]. 武汉:武汉大学, 2013.
- [9] 郭明,安高,封桂英,等. CD4⁺ T 细胞亚群在类风湿性关节炎中的研究进展[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2014, 30(9):1004-1007.
- [10] Li H, Cao XY, Dang WZ, et al. Total glucosides of paeony protects against collagen-induced mouse arthritis via inhibiting follicular helper T cell differentiation[J]. *Phyto-medicine*, 2019, 65:153091.
- [11] Zhang L, Yu J, Wang C, et al. The effects of total glucosides of paeony(TGP)and paeoniflorin(Pae)on inflammatory-immune responses in rheumatoid arthritis(RA)[J]. *Funct Plant Biol*, 2019, 46(2):107-117.
- [12] 唐燕,张丹,孟祥林,等. 白芍总苷脂质体对荷瘤小鼠肿瘤生长及免疫功能的影响[J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(21):2547-2551.
- [13] 徐娟,郭洪科,彭延娟. 白芍醇提物抗炎镇痛作用与前列腺素 E₂ 的相关性研究[J]. *成都医学院学报*, 2014, 9(6): 679-682.
- [14] 房伟. 白芍总苷的镇痛、抗炎活性研究[J]. *中外医疗*, 2017, 36(13):124-125, 134.
- [15] Zhou J, Wang J, Li W, et al. Paeoniflorin attenuates the neuroinflammatory response in a rat model of chronic constriction injury [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(5): 3179-3185.

- [16] Andoh T, Kobayashi N, Uta D, et al. Prophylactic topical paeoniflorin prevents mechanical allodynia caused by paclitaxel in mice through adenosine A1 receptors[J]. *Phytomedicine*, 2017, 25: 1-7.
- [17] 李乃谦. 探讨白芍的药理作用及现代研究进展[J]. *中医临床研究*, 2017, 9(20): 137-138.
- [18] 王云莲, 王建刚, 罗永有, 等. 芍药苷对放射性肝纤维化大鼠的作用机制研究[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2022, 32(9): 820-824.
- [19] 贾岚, 王蕾蕾, 孟靓, 等. 白芍总苷对大鼠化学性肝损伤与肝阴虚证结合模型的影响和机制研究[J]. *中草药*, 2020, 51(7): 1885-1892.
- [20] Bredemeier M, Ranza R, Kakehasi AM, et al. Safety of the methotrexate-leflunomide combination in rheumatoid arthritis: Results of a multicentric, registry-based, cohort study (BiodadaBrasil)[J]. *J Rheumatol*, 2022, 49(1): 122.
- [21] 崔向丽, 张志琪, 孙丽莹, 等. 基于 FDA 不良事件报告系统数据库的来氟米特致肝损伤病例分析[J]. *中国药物警戒*, 2022, 19(4): 426-431.
- [22] 居艳娟, 李荣平, 郭迪斌, 等. 白芍总苷对类风湿关节炎肝功能保护、佐治效果研究[J]. *中国现代医生*, 2019, 57(30): 34-37.
- [23] Feng Z, Xu J, He G, et al. The efficacy and safety of the combination of total glucosides of peony and leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: A systemic review and meta-analysis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 9852793.
- [24] Shen M, Men R, Fan X, et al. Total glucosides of peony decreases apoptosis of hepatocytes and inhibits maturation of dendritic cells in autoimmune hepatitis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 124: 109911.
- [25] 孙晓歌, 厉小梅, 李向培, 等. 白芍总苷胶囊在干燥综合征合并原发性胆汁性肝硬化中对肝功能的保护作用[J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(24): 2633-2637.
- [26] 王青. 类风湿关节炎患者静脉血栓栓塞症风险评估及危险因素分析[D]. 大连: 大连医科大学, 2021.
- [27] Peshkova AD, Evdokimova TA, Sibgatullin TB, et al. Accelerated spatial fibrin growth and impaired contraction of blood clots in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9434.
- [28] 魏毅, 张贵平. 白芍总苷对血小板功能的影响[J]. *医学理论与实践*, 2004, 17(8): 871-872.
- [29] 王晓纲. 白芍总苷对动脉粥样硬化大鼠血流动力学和血液流变学的影响[J]. *天津中医药*, 2017, 34(7): 482-485.
- [30] 刘淑毓. 白芍总苷联合雷公藤对风湿性多肌痛患者血象、免疫球蛋白及血清 FIB、补体 C3 水平的影响[J]. *中国实用医药*, 2020, 15(23): 7-9.
- [31] 房博. 白芍总苷治疗扁平苔藓血液流变学的临床研究[D]. 长春: 吉林大学, 2009.
- [32] Peng J, Lu X, Xie K, et al. Dynamic alterations in the gut microbiota of collagen-induced arthritis rats following the prolonged administration of total glucosides of peony[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 204.
- [33] 沈琦佳. 基于 5-HT/VIP/AQP3 初步探讨白芍总苷对 CIA 模型大鼠治疗作用与肠道不良反应的共性机制[D]. 成都: 成都中医药大学, 2021.
- [34] 彭金娥, 韩雅馨, 卢旭然, 等. 白芍总苷长期给药对胶原诱导型关节炎大鼠和正常大鼠肠道菌群影响的纵向研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2021, 32(1): 1-16.
- [35] 吴婷婷, 陈凡, 唐宗毅, 等. 白芍总苷对类风湿关节炎患者炎症指标的影响[J]. *河北医学*, 2021, 27(4): 669-672.
- [36] 谢子葳, 谢碧岑, 帅云飞, 等. 白芍总苷联合甲氨蝶呤与来氟米特治疗类风湿关节炎疗效和安全性 Meta 分析[J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(3): 370-378.
- [37] 何昶, 鄢佳佳, 杨雅明. 白芍总苷胶囊联合甲氨蝶呤及来氟米特治疗类风湿关节炎患者的临床疗效[J]. *临床合理用药杂志*, 2022, 15(12): 111-114.
- [38] 黄皆和, 郑文标, 管军辉, 等. 白芍总苷对类风湿性关节炎的治疗作用及 Wnt/ β -catenin 通路的影响[J]. *中国药师*, 2020, 23(2): 218-223.
- [39] Luo J, Jin DE, Yang GY, et al. Total glucosides of peony for rheumatoid arthritis: A systematic review of randomized controlled trials[J]. *Complement Ther Med*, 2017, 34: 46-56.

(收稿日期: 2022-10-19)