

赵子莹,王光义. 中医外治法调控类风湿关节炎相关通路研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(10): 146-160.
Zhao ZY, Wang GY. Research progress into the regulation of rheumatoid arthritis-related pathways by external treatment with traditional Chinese medicines [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(10): 146-160.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.10.018

中医外治法调控类风湿关节炎相关通路研究进展

赵子莹¹, 王光义^{1,2*}

(1. 贵州医科大学临床医学院, 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学附属医院, 贵阳 550004)

【摘要】 类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种自身免疫性疾病,常以对称性小关节疼痛为早期临床表现,迁延难愈逐渐加重,常常累及多个关节最终造成关节炎畸形,使患者失去劳动能力。分子信号通路一直以来都是研究 RA 防治的关注焦点,研究发现 RA 病程发生发展与 Janus 激酶-信号转导与转录激活因子(JAK-STAT)信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)信号通路、核因子 κ B(NF- κ B)信号通路、NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)信号通路、Toll 样受体(TLRs)信号通路、Wnt 信号通路、Notch 信号通路、缺氧诱导因子 1- α 与血管内皮生长因子(HIF-1 α /VEGF)信号通路、程序性死亡因子 1与配体 1(PD-1/PD-L1)信号通路、磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路均有密切联系。近些年来中医外治法基于以上信号通路治疗 RA 的研究逐渐增多,逐步深入。本文通过查阅相关资料与报道,阐述以上通路 with RA 发病、防治的关系,并总结中医外治法调控以上信号通路防治类风湿性关节的研究成果,以期临床选用中医外治法为治疗选择提供科学依据。

【关键词】 类风湿关节炎;中医外治法;分子信号通路

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 10-0146-15

Research progress into the regulation of rheumatoid arthritis-related pathways by external treatment with traditional Chinese medicines

ZHAO Ziying¹, WANG Guangyi^{1,2*}

(1. Clinical Medical College, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China. 2. Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004)

【Abstract】 Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease with an early clinical manifestation of symmetric small joint pain, which gradually worsens and often involves multiple joints, ultimately result ing in arthritic deformities and loss of labor capacity. Molecular signaling pathways have been a focus of research regarding the prevention and treatment of RA, and the progression of RA has been shown to be closely related to various signaling pathways, including the Janus kinase-signal transducer and activator of transcription, mitogen-activated protein kinase, NOD-like receptor protein 3, Toll-like receptor, Wnt, Notch, hypoxia-inducible factor 1- α and vascular endothelial growth factor, programmed death factor 1 and ligand 1, and phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin signaling pathways. Increasing recent studies have investigated the external treatment of RA using traditional Chinese medicines based on the above signaling pathways. In this paper, we review the relevant data and reports to explain the relationship between the above pathways and the pathogenesis and prevention of RA. We also summarize the research result regarding the modulation

【基金项目】 吕明庄全国名老中医药专家传承工作室织金工作站(黔中医药函[2023]2号)。

【作者简介】 赵子莹(1996—),女,硕士研究生,研究方向:针灸治疗类风湿关节炎。E-mail:3299268385@qq.com

【通信作者】 王光义(1959—),男,教授,硕士生导师,研究方向:针灸治疗类风湿关节炎、脑血管疾病。E-mail:573087568@qq.com

of these signaling pathways by external treatment with traditional Chinese medicines aimed at preventing and treating rheumatoid joints, with a view to providing a scientific basis for the clinical selection of these treatments.

[Keywords] rheumatoid arthritis; external treatment of traditional Chinese medicines; molecular signaling pathway

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种慢性自身免疫性疾病,以关节滑膜慢性炎症和骨破坏为主要病理表现。患者小关节出现对称性炎症,表现出现晨僵、红肿、疼痛的症状。持续反复的关节疼痛多首先表现在近端指间关节,腕、足、膝、髌等关节也可出现^[1]。在 RA 晚期,持续的骨破坏与滑膜炎症的蔓延导致不同程度关节功能障碍、关节畸形,严重者累及心肺等脏器使患者完全丧失劳动能力。现如今,类风湿患者死亡率依然高于一般人群。RA 的全球患病率约为 0.5%~1.0%,中国现有患者约 500 万人,随着中国老年人口增多,这一数量仍在增加^[2]。西医治疗以非甾体抗炎药、糖皮质激素、抗风湿药为主,但存在消化道反应、过敏、感染等众多不良反应困扰患者^[3]。中医外治法是安全的补充与替代疗法,其种类多样,电针、火针、艾灸、药浴等多种方法对于治疗类风湿关节有着明确的疗效,又因安全性高、无明显副作用、内容丰富适配不同接受程度人群等优势,广泛受到患者的青睐。

RA 的疾病发生发展过程中,重要的病理变化如炎症细胞浸润滑膜、滑膜组织增生、血管翳的生成、软骨与骨的破坏等与各种细胞因子息息相关^[4]。诱导自身抗体产生、募集炎性细胞聚集的白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、降解组织造成软骨破坏的水解酶基质金属蛋白 (matrix metalloproteinases, MMPs)、诱导破骨细胞生成核因子 κ B 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)、调控血管内皮细胞生长迁移的血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等的转录表达都依赖于多种分子信号通路的调控^[5]。虽然 RA 具体发病机制目前仍不明确,但已经逐渐认识到多种分子信号通路在 RA 发病过程中的重要作用。近些年来,有关各种中医外治法治疗 RA 的机制研究也逐渐增多。其中 Janus 激酶/信号转导和转录激活子 (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT) 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPKs) 信号通路、核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎性小体

(NLRP3)、Notch 信号通路、经典的 Wnt/ β -连环蛋白 (Wnt/ β -catenin) 信号通路、程序性死亡因子 1 (programmed cell death-1, PD-1) 与其配体 1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1)、磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B/Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路等在调控 RA 病程中扮演重要角色。本文综述了相关信号通路在 RA 病情发生发展中的作用与中医外治法调控相关分子信号通路防治 RA 的机制研究。

1 JAK-STAT 信号通路

JAK 家族,是非受体蛋白酪氨酸激酶,有 4 个家族成员 (JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2)。STAT 处于 JAK 下游,是保守的细胞质蛋白,JAK 使 STAT 磷酸化后,被激活从而形成二聚体,活化的 STAT 可进入细胞核结合靶基因,可促进多种促炎细胞因子表达参与 RA 的病程,如 IL-6、白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor- α , TNF- α)^[6]。实验证实 RA 患者炎性滑膜组织中 JAK、STAT1、STAT3 高表达^[7]。有趣的是 STAT1 在 RA 中促进炎症因子表达的同时,也可以促进增生的滑膜细胞凋亡,表现出一种双重调节作用^[8]。正常情况下,细胞因子信号抑制物 (suppressors of cytokine signaling, SOCS) 会在 STAT 激活的情况下表达增加,通过与 STAT 竞争性结合方式占用 JAK 酪氨酸磷酸化位点,抑制其下游信号分子的传递,形成负反馈调节。SOCS 家族有 8 位成员,SOCS1~7 和 CIS,而 JAK/STAT 信号通路最主要的抑制因子就是 SOCS1 和 SOCS3。然而在 RA 患者中,SOCS 负反馈调节能力严重不足,使得 JAK/STAT 信号通路持续激活^[9-10]。

早在 2007 年杨馨等^[11]通过基因芯片及生物信息分析技术检测发现,艾灸治疗对 RA 家兔滑膜中 JAK/STAT 通路异常激活有明显抑制作用。研究发现艾灸 RA 大鼠双侧“肾俞 (BL23)”穴,可以提高大鼠关节滑膜组织中 STAT1 和 SOCS mRNA 表达,降低炎症因子 IL-1 的表达,提示艾灸疗法治疗 RA 可

能与调控 JAK/STAT 通路负反馈调节有关^[12]。在相同实验条件下将艾灸治疗替换为针刺治疗可以达到相似的结果,但治疗后大鼠滑膜 STAT1 和 SOCS mRNA 表达虽然增多却明显低于艾灸组。文中虽未讨论,艾灸温经通脉的功效针对该实验风寒湿邪环境下“病证结合”的造模方法更符合辨证论治的基本原则,可能是艾灸组更具优势的原因。非受体 22 型蛋白酪氨酸磷酸酶基因 (protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22, PTPN22) 是负反馈调节 JAK/STAT 通路的重要基因,其表达的蛋白可以阻断 JAKs 的表达活性。研究发现,慢病毒转染干扰 PTPN22 的 RA 大耳白兔经过艾灸治疗,其滑膜组织中 JAK1、STAT4 mRNA 的表达较艾灸组增强^[13]。提示艾灸可能通过 PTPN22 基因良性调控 RA 大耳白兔滑膜组织中 JAK/STAT 信号通路的异常激活。张广辉等^[14]发现电针可以减少胶原诱导的类风湿大鼠软骨中 TNF- α 、STAT3、JAK3 表达,减少软骨细胞的凋亡,且电针联合甲氨蝶呤治疗效果优于甲氨蝶呤单独使用。基于“烧山火”手法与“进火法”简化而来的“热补针法”刺激 RA 大鼠“足三里 (ST36)”穴,可以显著降低大鼠足趾肿胀与疼痛程度,增加滑膜组织中 SOCS1、SOCS3 表达水平从而一定程度抑制 JAK/STAT 通路^[15]。

2 MAPK 信号通路

丝裂原激活蛋白激酶 MAPK 在 RA 的病理过程中起关键作用,参与炎症、滑膜细胞增生及骨破坏等环节。MAPK 信号转导通路是一组由三级激酶模式组成的通路,包括 MAPK 激酶激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase, MKKK)、MAPK 激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase, MKK) 和 MAPK^[16]。MAP3K 先受有丝分裂原刺激磷酸化而激活,然后 MAP3K 转而磷酸化激活 MAP2K,最后 MAP2K 磷酸化激活 MAPK,最终 MAPK 活化进而转入核内促进相应基因的表达。如其活化促进多种炎症因子如 TNF- α 、IL-1、IL-6 等、环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2),加重 RA 的炎症反应。过度激活的 MAPKs 导致基质 MMPs 增多,MMPs 能够降解软骨基质中的胶原蛋白和蛋白多糖,从而造成软骨组织的破坏^[17]。MAPK 家族包括 ERK、JNK、p38 MAPK 和 ERK5 四个主要亚族。这些亚家族对应 4 种分支通路分别是 Ras/Raf/MEK/ERK 通路、JNK/SAP 通路、p38 通路和 ERK5 通路。

Ras 是 MAPK 通路上游分子,可以激活 Raf (MKKK 家族成员之一)进而激活 MAPK 通路。姚剑等^[18]发现艾灸“肾俞”“足三里”穴可以减少 RA 模型大鼠滑膜中 Ras、Raf、ERK1/2 和 p-ERK1/2 表达。沈甜等^[19]发现火针点刺佐剂诱导的 RA 模型大鼠腰部夹脊穴和阿是穴 (Ashi points),可以降低滑膜组织中 JNK、p38 蛋白以及血清中炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 的表达。药浴法结合药物的功效与温热的效应,广泛应用于关节疾病。研究发现,五味甘露药浴散加减方药浴可以较少佐剂诱导 RA 模型大鼠滑膜中 JNK1、ERK1/2、p38 蛋白以及血清中 TNF- α 和类风湿因子 (RF) 的表达,减轻关节肿胀程度,提示五味甘露药浴散加减方药浴可抑制 RA 模型大鼠 MAPK 通路^[20-21]。

3 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 信号通路在 RA 的发生发展中扮演着重要角色,在 RA 患者滑膜 NF- κ B 表达明显高于正常人^[22]。NF- κ B 家族成员包括 RelA (p65)、NF- κ B1 (p50)、NF- κ B2 (p52)、RelB 及 c-Rel 五种。正常情况下,细胞中同源或异源 NF- κ B 二聚体与其抑制蛋白 I κ B 结合成三聚体而处于未活化状态。当细胞受到某些因素 (病毒、感染和细胞因子等) 刺激时,NF- κ B 抑制蛋白激酶 (IKK) 使 I κ B 磷酸化后降解,释放 NF- κ B 二聚体进入细胞核内调控相关蛋白表达。NF- κ B 信号通路可以活化大量炎症因子如 TNF- α 、IL-1 β ,而 TNF- α 、IL-1 β 又可以正反馈调节 NF- κ B 信号通路,形成恶性循环^[23]。另外 NF- κ B 信号通路可以上调基质金属蛋白酶 MMP-3、MMP-9、促血管生成因子等促进 RA 中滑膜血管生成、软骨与骨破坏^[24]。

王丹^[25]发现 RA 模型家兔模型在艾灸双侧“肾俞”“足三里”后,免疫组化 SP 法染色测定的滑膜组织中 NF- κ B p65 表达减少,ELISA 法检测滑膜液中 IL-6、TNF- α 、VEGF 的含量降低。CXCL12 是一种趋化因子,而 CXCR4 是其特异性受体。CXCL12 过表达可显著增加 NF- κ B 结合活性,CXCR4 表达也受到 NF- κ B 调节。陈俊等^[26]的研究发现艾灸可下调 RA 家兔滑膜组织中 NF- κ B p65 mRNA、I κ B mRNA、CXCL12 mRNA、CXCR4 mRNA 的表达。同时唐玉芝等^[27]的临床研究发现艾灸“足三里”“肾俞”“阿是穴”联合常规西药进行治疗的患者血清中 NF- κ B、VEGF、IL-1 β 含量较常规西药对照组明显降低,

患者关节肿痛症状较常规西药对照组明显减轻。吴菲等^[28]分别用温和灸、直接灸和隔姜灸对 RA 家兔进行治疗,发现三种灸法均可以降低 RA 家兔滑膜中 NF- κ B p65、NF- κ B p50、IKK 的表达。

蔡国伟等^[29]发现温针灸可以提高胶原诱导的 RA 大鼠膝关节滑膜中 SIRT1 的表达,减少 NF- κ B 表达。SIRT1 是 NF- κ B 表达的抑制因子,而注射 SIRT1 抑制剂尼克酰胺的 RA 大鼠经温针灸治疗后,NF- κ B 表达明显高于 SIRT1 未被抑制的温针灸组,以此证明温针灸“足三里”“肾俞”和“悬钟(GB39)”穴能够调节 SIRT1/NF- κ B 信号通路抗类风湿。肿瘤坏死因子- α 转化酶(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是一种膜结合的金属蛋白酶,可以切割水解并将 TNF- α 以可溶性形式释放,TNF- α 进而诱导 NF- κ B 通路活化^[30]。李佳等^[31]发现电针刺激 RA 大鼠“足三里”“悬钟”和“肾俞”穴进行治疗,滑膜中 TACE 与 NF- κ B 表达较模型组下降,而非穴位的电针刺激干预与模型组比较则无明显差异,因而推测电针治疗 RA 可能与抑制 TACE/NF- κ B 信号通路过度激活有关。而在临床研究方面,刘婧等^[32]观察到类风湿关节患者经电针联合甲氨蝶呤治疗后,患者关节液中 NF- κ B p65、TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 表达明显较治疗前下降,且相对表达量明显低于单纯口服甲氨蝶呤的患者。可见电针联合与辅助西药治疗时,可以调控 NF- κ B 信号通路达到更好的治疗效果。陈丽川等^[33]实验中穴位埋线“足三里”“肾俞”减少佐剂诱导关节炎大鼠膝关节滑膜中 NF- κ B p65 和 p-p65 以缓解关节炎症。

4 NLRP3 信号通路

NLRP3 属于胞浆型模式识别受体,是 NOD 样受体家族成员,是一种由冷诱导自身炎症综合征基因 1 编码的蛋白质,其结构包含一个 N 端吡啶结构域(pyrin domain, PYD)、介导寡聚的中央核苷酸结合寡聚结构域和一个 C 末端富含亮氨酸的重复序列。当 NLRP3 感应到刺激时会与凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)的 PYD 相互作用而结合,之后 ASC 通过募集 pro-caspase-1 进而聚集成 NLRP3 炎性小体^[34]。激活 NLRP3 形成炎性小体的过程包含两个步骤,在启动步骤中,Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)等 PRRs 识别结合损伤相

关分子模式(DAMPs)、病原微生物相关分子模式(PAMPs),激活 NF- κ B 信号通路,上调白介素前体 Pro-IL-1 β 、Pro-IL-18 和 NLRP3 的表达。在激活步骤中,NLRP3 响应多种刺激,如活性氧(ROS)、K⁺外流、ATP、溶酶体破裂和细菌或真菌,通过 PYD 结构域与接头蛋白 ASC 结合,并通过其 CARD 结构域招募前 Caspase-1,最终形成 NLRP3 炎症小体^[35]。NLRP3 炎症小体激活后,Caspase-1 将切割 Pro-IL-1 β 、Pro-IL-18 产生具有生物活性的 IL-1 β 、IL-18,并裂解 GSDMD 以诱导细胞焦亡加重 RA 炎症^[36]。有效调控 NLRP3 炎性小体的活化通路将有利于 RA 阻断早期病理性损伤。

王森等^[37]发现艾灸“肾俞”“足三里”佐剂诱导的关节炎大鼠,可以通过减少滑膜中 NLRP3、ASC、Caspase-1、TNF- α 、IL-1 β 的表达,减轻滑组织损伤程度,这表明艾灸对 NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 信号通路有一定调节作用。江彬等^[38]使用麦粒灸干预 ROS 表达水平不同的佐剂诱导的关节炎大鼠,大鼠踝关节 ROS 相关蛋白活性氧调节因子 1(ROSMO1)、NLRP3 以及血清中 IL-1 β 表达量显著下降,认为麦粒灸可以抑制 ROS-NLRP3-IL-1 β 炎性通路从而发挥抗炎、镇痛作用。组织蛋白酶 B 是一种位于溶酶体内的蛋白酶,是 NLRP3 炎性小体激活剂诱导 Caspase-1 激活过程中必不可少的物质^[39]。陈俊等^[40]艾灸“肾俞”“足三里”治疗实验性关节炎家兔,发现艾灸可以有效控制炎症反应减轻膝关节肿胀,滑膜中 NLRP3 mRNA、组织蛋白酶 B mRNA 的表达和 ROS 荧光强度均明显降低,证明艾灸可通过对 NLRP3 炎性小体激活因素进行抑制,延缓 RA 的发展进程,以发挥治疗 RA 的作用。IL-1 β 、IL-18 作为 NLRP3 炎性小体直接调控的炎症因子的同时,可以激活 JAK2-STAT3 信号通路,席东来等^[41]发现艾灸可以减少 RA 大鼠滑膜中 NLRP3 mRNA、JAK2 mRNA、STAT3 mRNA 表达缓解炎症,而慢病毒介导的 NLRP3 过表达的大鼠身上上述作用明显减弱,提示艾灸可能通过抑制 NLRP3 炎性小体减少炎症因子的表达,从而抑制 JAK2-STAT3 异常激活,缓解 RA 炎症。基于时间针灸学理论,余明芳等^[42]推测 RA 大鼠 NLRP3 信号通路相关分子可能存在一定节律性,酉时艾灸治疗 RA 大鼠,NLRP3、Caspase-1、GSDMD mRNA 表达水平的下调幅度更大,艾灸发挥抗炎作用可能通过抑制 NLRP3 信号通路有关。细胞自噬可以选择性降解 ASC、炎症小体传感器等抑

制炎症小体结构的形成^[43]。刘强等^[44]发现“热补法”可以上调 RA 寒证模型家兔滑膜自噬相关蛋白 Atg5、ULK1、LC3 II/LC3 I、Beclin-1 等表达,促进更多自噬的发生从而下调 IL-1、NLRP3,抑制炎症的发生。陈平等^[45]则发现“热补法”可以通过调控 P2X7Y/NLRP3/Caspase-1 信号通路减轻抑制下游炎症因子分泌改善滑膜损伤。

5 TLRs 信号通路

TLRs 在启动和维持 RA 病理过程中扮演着重要角色,TLRs 是一种跨膜模式识别受体,可识别 DAMPs 和病原微生物相关分子模式(PAMPs),如脂多糖、磷壁酸、肽聚糖、来源于死亡损伤细胞的热休克蛋白、高迁移率族蛋白和活性氧等^[46]。TLRs 是一个进化上保守的 I 型跨膜蛋白超家族,包括一个能与 PAMPs 或 DAMP 相互作用的亮氨酸重复序列胞外结构域,以及一个参与下游信号转导和引发炎症反应的细胞质 Toll/白细胞介素 1 受体结构域^[47]。当 TLR 与配体结合时,TLR 经历同二聚化或异二聚化,招募髓样分化因子 88 (myeloid differentiation primary response gene 88, MyD88)、Toll 样受体/干扰素调节因子两种接头蛋白,MyD88 招募白介素-1 受体相关激酶 1 (interleukin 1 receptor associated kinase 1, IRAK-1) 与 IRAK-6,使 IRAK-1 磷酸化和激活。激活的 IRAK-1 泛素化 TNF 受体相关因子 6 (TNF receptor associated factor 6, TRAF6),激活转化生长因子 β 活化激酶 1 和转化生长因子 β 活化激酶 1 结合蛋白复合物^[48]。该复合物激活 IKK 复合物,导致 I κ B 的磷酸化和降解,从而活化 NF- κ B 信号通路。被激活的转化生长因子 β 活化激酶 1 也是 MAP3K 家族重要成员,可激活 MAPK 信号通路,调控炎症因子^[49]。关节炎患者关节滑膜细胞、外周单核细胞中 TLR2、TLR3、TLR4、TLR7 均被发现大量增加。因此控制 RA 中 TLRs 的激活有助于明显缓解 RA。

袁娟等^[50]发现艾灸可以减少患病鼠滑膜 TLR4、MyD88、TRAF6 及 NF- κ B p65 表达,张传英等^[51]在此基础上发现艾灸抑制 NF- κ B 信号通路上游的抑制蛋白,通过抑制 TLR4/MyD88 信号通路抑制相关炎症因子表达,减轻关节炎症。朱艳等^[52]发现艾灸与 TLR4 拮抗剂均可以减少 RA 大鼠滑膜中 miR-155、TLR4 及其下游相关蛋白的表达,验证了 miR-155 在 RA 中的作用与 TLR4/NF- κ B 通路密切

相关,艾灸可抑制 miR-155 表达从而抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路的激活,改善 RA 大鼠症状。苏俊贤等^[53]发现电针干预后,RA 模型大鼠滑膜组织中 TLR4、MyD88 和 TRAF6 的 mRNA 及蛋白的表达均显著降低,可促使细胞过度增殖的增殖细胞核抗原(PCNA)表达水平降低,电针治疗脂多糖诱导激活 TLR4 信号通路的 RA 大鼠,滑膜组织中 TLR4、MyD88 和 TRAF6、PCNA 表达均升高,通路激活剂明显抑制了电针的治疗作用,进一步证明了电针可以调控 TLR4 信号通路缓解 RA 大鼠病情。Dong 等^[54]使用电针刺激“足三里”“昆仑(BL60)”穴干预佐剂诱导的关节炎大鼠可以明显降低大鼠踝关节中 TLR4、MyD88、NF- κ B 表达的影响。苏成红等^[55]发现与模型组比较,热补针法及 TAK-242 (TLR4 抑制剂)干预后,实验家兔滑膜组织 TLRs、MyD88、ERK1/2 蛋白表达水平及 mTOR、p70S6K mRNA 表达水平均降低,与之相反脂多糖联合热补针法处理的实验家兔上述指标水平虽低于模型组,但高于单纯热补针法组,进而证实热补针法可以通过抑制 TLRs/MyD88/ERK1/2 信号通路及其下游的 mTOR、p70S6K mRNA 表达,以抑制实验家兔滑膜细胞的增生。

6 Wnt 信号通路

Wnt/ β -catenin 信号通路在 RA 中被异常激活,在 RA 的滑膜炎症和骨代谢调节中发挥关键作用^[56]。信号通路由 Wnt 家族蛋白、低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6 (LRP5/6)、蓬乱蛋白 Dsh、糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)、结直肠腺瘤性息肉蛋白 (APC)、 β -链环蛋白、轴蛋白 (Axin) 和 T 细胞因子/淋巴样增强因子 (TCF/LEF) 组成。当 Wnt 被激活后与膜受体 Dsh 相互作用,促进 Axin、APC、GSK-3 β 结合成复合物抑制 β -catenin 降解,造成 β -catenin 逐渐堆积进入细胞核,与 TCF/LEF 相互作用调控相关目的蛋白的表达^[57]。

DKK-1 是 Wnt 信号通路抑制蛋白,通过与 LRP5/6 竞争结合的方式抑制经典 Wnt 信号通路。张育瑛等^[58]向 DKK-1 组 RA 大鼠注射 DKK-1 抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路,观察组大鼠予以电针联合艾灸治疗,发现两组大鼠组 Wnt-3a 和 β -catenin 蛋白及 mRNA 表达较模型组大鼠降低,且关节炎肿胀、滑膜炎性细胞浸润和骨破坏情况均较模型组改善,提示电针联合艾灸治疗可通过下调 Wnt-3 和 β -

catenin 蛋白的表达,抑制 Wnt 信号通路减少骨损伤。在潘明柱等^[59]临床试验中发现,温经通络汤联合艾灸治疗疗效明显,患者血沉、C 反应蛋白以及类风湿因子水平均较治疗前下降,有效率 94.64%,患者血清中 Wnt-3 α 、 β -catenin 及下游参与成骨过程的骨形态发生蛋白-2 均下降,有效地缓解患者临床症状。陶偲钰等^[60]在常规西药基础上联合隔物灸、直接灸治疗 RA 患者,发现联合隔物灸、直接灸可减少 Wnt/ β -catenin 信号通路内源性负调节蛋白 SOST、调控 β -catenin 水平、抑制炎症因子 TNF- α 产生,缓解 RA 患者关节疼痛、降低疾病活动度。

7 Notch 信号通路

Notch 信号通路包括 Notch 受体 (Notch1-4)、Notch 配体 (DII1、DII3、DII4、Jagged1 和 Jagged2)、CSL (CBF-1、Suppressor of Hairless 和 Lag1 的合称)、DNA 结合蛋白、其他效应物 and Notch 调节分子^[61]。Notch 受体作为跨膜蛋白,可分为胞外段、跨膜段和胞内段 (Notch intra cellular domain, NICD)。通路激活时,成熟的 Notch 受体与 Notch 配体结合, NICD 作为 Notch 信号的主要效应形式被释放, NICD 与 CSL 结合从细胞质转移到细胞核,触发下游 Notch 靶基因的转录如 HES、HEY 和 HERP 等^[62]。Notch 主要表达于各种不同的免疫细胞中,在 RA 中可表达在增生的成纤维细胞、T 细胞、B 细胞、被募集于滑膜中的巨噬单核细胞中,调节 Th1、Th2、Th17 分化、增殖和炎症因子表达等^[63]。Notch 信号通路还可能通过 Foxp3 等与 NF- κ B、转化生长因子等信号通路协同表达。赵彩虹等^[64]发现傅山风湿外治方外敷患鼠踝关节,可以显著较少患鼠关节中 Notch1、Jagged1 和 Hes1 表达,同时也下调了具有促炎作用的 Th1 型细胞因子干扰素- γ 表达,上调具有抑炎作用的 Th2 型细胞因子和 IL-4 表达,提示傅山风湿外治方外敷可能通过抑制 Notch1/Jagged1 信号通路调节 Th1/Th2 平衡,达到治疗效果。高玉亭等^[65]沿用相同的治疗方法,发现可以降低患鼠踝关节和脾 Notch2、DLL1 和 NF- κ B p65 mRNA 和蛋白的表达水平,患鼠血清中炎症细胞因子 TNF- α 、IL-6、IL-17 和干扰素- γ 水平均下降,肝肾组织均未见明显的病理损伤,血清 AST、ALT、BUN 和 Cr 水平正常,可见风湿外治方外敷可明显抑制 Notch2/DLL1 信号通路,且对肝肾功能无毒副作用。姜建振^[66]实验发现电针干预“足三里”“悬钟”穴治疗 RA 大鼠,大鼠滑膜

中 Notch1、Hes1、bFGF、转化生长因子表达明显降低, TUNEL 法检测异常增生的滑膜细胞的凋亡明显增多,电针有效地通过抑制 Notch1 通路,促进滑膜细胞凋亡。

8 HIF-1 α /VEGF 信号通路

RA 患者滑膜异常细胞增生导致氧与代谢需求增加,从而导致滑膜组织与周围环境缺氧,长期低氧环境刺激 HIF-1 α 表达增加。HIF-1 蛋白由 HIF-1 α 和 HIF-1 β 两个亚基组成^[67]。HIF-1 α 与位于血管内皮细胞表面的受体 VEGFR-2 相互作用,促进血管内皮细胞的增殖、迁移、血管重建,生成大量新生血管产生血管翳^[68]。血管翳增加有助于滑膜细胞侵蚀软骨,造成骨与软骨的破坏。同时 HIF-1 α 表达增加可以通过增加糖酵解,促进乳酸生成为炎症细胞提供能量,进一步诱导 IL-1 β 、IL-6、IL-17、TNF- α 等炎症因子表达,加重关节炎^[69]。

熊燕^[70]在传统西药治疗基础上增加艾灸治疗,与单纯西药治疗形成对比,发现联合治疗的患者病情改善更加明显,且联合治疗组患者血清中 HIF-1 α 、VEGF 含量明显低于单纯西药治疗组,提示艾灸可以协助西药降低患者血清中 HIF-1 α 、VEGF 表达、缓解关节炎症与镇痛。张慧等^[71]在动物试验中发现,艾灸“足三里”“肾俞”“阿是穴”可以明显减少佐剂诱导的关节炎大鼠滑膜新生血管的产生,以及滑膜中 HIF-1 α 、VEGF 表达改善关节肿胀与炎症。李向军等^[72]发现 HIF-1 α 抑制剂 2-Methoxyestradiol 和热补针法治疗 RA 模型家兔,均可以降低 HIF-1 α 和糖酵解相关酶 (PKM2、LDHA、NADPH、HK2、PFKFB3) 以及乳酸的表达,从抑制 HIF-1 α 减少糖酵解的角度,阐释了热补法减少 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-17 等炎症细胞因子表达、抑制关节炎症的机制。

9 PD-1/PD-L1 信号通路

T 细胞的异常活化是 RA 发生发展的重要病理重要原因。PD-1 是一种共刺激分子,主要表达于活化的 T 细胞 B 细胞表面,其配体为程序性细胞死亡蛋白 1 配体 1 (PD-L1) 和 (PD-L2)。PD-1/PD-L1 可分为可溶型 (sPD-1/sPD-L1) 与细胞膜型 (mPD-1/mPD-L1),受体配体结合后可以抑制 T 细胞的活性^[73]。研究发现在 RA 患者的滑膜中 PD-1 表达增多,但也存在 PD-1 负调控 T 细胞能力受损、PD-1/PD-L1 信号通路抑制的现象,这可能与 sPD-1 与

mPD-L1 配体的竞争性结合有关^[74-75]。

吴菲^[76]研究发现与模型组相比,艾灸治疗的实验性 RA 家兔脾 mPD-1、mPD-L1 的蛋白表达明显升高,血清和滑膜液中 sPD-1 的含量降低,sPD-L1 的含量呈下降趋势但无统计学意义,推测可能因为 sPD-1 表达下降使其配体 sPD-L1 表达受到下调,但因其与 mPD-1 结合起到协助增强抑制信号的作用而没有出现显著性的下降。艾灸治疗可能通过增加 RA 家兔脾 mPD-L1 蛋白表达,降低血清及滑膜液 sPD-1 含量来增强 PD-1/PD-L1 信号通路对 T 细胞活化的抑制作用。在此基础上,赖德利^[77]通过腺病毒载体介导干扰 PD-1 表达,观察其对艾灸治疗 RA 家兔的影响,发现治疗效果远不及艾灸对未经腺病毒载体介导干扰 PD-1 表达的家兔的治疗。实验中,艾灸可以降低 RA 家兔脾中可使 T 细胞的活化和增殖的激酶 Fyn 的表达,但在干扰 PD-1 表达后,艾灸降低 Fyn 表达的能力下降,对于在 T 细胞活化的早、中、晚期出现的标志性蛋白 CD69、CD71、CD25 的抑制作用也明显降低。钟玉梅等^[78]通过免疫组化等实验手段完善了艾灸上调 RA 家兔调脾 mPD-L1 表达的证据。综上所述,艾灸可以通过调控 PD-1/PD-L1 信号通路,抑制异常活化 T 细胞,达到治疗效果。肿瘤坏死因子受体超家族成员 OX40 是一种 I 型跨膜糖蛋白,主要表达在活化的 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞,与 PD-1 相反。它可以活化 T 细胞,具有促进增殖、分化和促炎的作用,PD-1 和 OX40 失衡可能促进 RA 病情的进展,而 OX40 可以逆转因 PD-1 信号通路障碍引起的炎症因子表达增多^[79]。陈丽川等^[80]通过细胞流式技术发现 RA 大鼠血液中表达 OX40 的细胞含量低,而表达 PD-1 细胞含量较高,通过穴位埋线“足三里”“肾腧”进行治疗后,

表达 OX40 的细胞含量增加,而表达 PD-1 细胞含量降低,提示穴位埋线可以调控 PD-1/OX40 信号通路降低炎症程度。

10 PI3K/Akt/mTOR 信号通路

PI3K,是由一个 p110 催化亚单位和一个 p85 调节亚单位组成的异源二聚体。PI3K 的激活有两种方式,一种是其二聚体构象改变而被激活,另一种是通过 Ras 和 p110 直接结合导致 PI3K 的活化,PI3K 激活 PIP2 磷酸化产生 PIP3,AKT 是 PI3K 的下游分子,AKT 的 PH 结构域可以与 PIP3 结合而活化,活化的 AKT 磷酸化多种蛋白如 mTOR,进而调控细胞的生存与凋亡^[81]。PI3K/AKT 信号通路除了可以调控为人熟知的经典炎症因子 TNF-α、IL-1β 和 IL-6,其对 IL-21、IL-22、IL-17 均有调节作用。郝锋等^[82]发现艾灸“足三里”可以明显降低 RA 大鼠滑膜中 PI3K、Akt、mTOR、血清中 IL-23、IL-17 蛋白的表达,且其抑制作用明显大于使用香烟模拟温热效应的香烟组。赵晨等^[83]的实验则发现针刺“三阴交(SP6)”“阴陵泉(SP9)”不仅可以降低 RA 大鼠滑膜中 PI3K、Akt、mTOR、p-Akt、p-mTOR 表达,还可以降低血清中炎症因子 IL-6、IL-17 含量,上调自噬相关蛋白 Beclin-1 和 LC3-II 表达。相应的大鼠增生的滑膜细胞表现出更多自噬行为,这表明针刺确可以通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路提高滑膜细胞自噬水平,从而减轻炎症与损伤。

单独中医外治法及其他治疗联合中医外治法调控 RA 相关通路的作用机制总结如表 1、表 2 所示,可以观察到中医外治法的基础实验研究相较于临床研究更多,针刺与艾灸的研究较为丰富,而临床研究中多以中医外治法与多种其他治疗方法相

表 1 单独中医外治疗法对 RA 相关通路调控
Table 1 Modulation of RA-related pathways by external therapeutic methods of Chinese medicine alone

外治方法 Types of external treatments	作用部位/穴位 Part/ acupuncture point of action	实验对象 Subject	信号通路 Signaling pathway	作用机制 Mechanism of action
针刺 ^[15] Acupuncture	足三里 ST36	CIA 大鼠 Collagen-Induced arthritis rats	JAK-STAT 信号通路 JAK-STAT signaling pathway	增加滑膜 SOCS1、SOCS3 表达 Increased the expression of SOCS1 and SOCS3 in synovium
针刺 ^[44] Acupuncture	足三里 ST36	寒证 AA 模型家兔 Cold syndrome AA model rabbits	NLRP3 信号通路 NLRP3 signaling pathway	下调 IL-1、NLRP3,下调自噬相关蛋白 Atg5、ULK1、LC3 II/LC3 I、Beclin-1 Reduced the expression of IL-1, NLRP3, ULK1, LC3 II/LC3 I, Beclin-1

续表1

外治方法 Types of external treatments	作用部位/穴位 Part/ acupuncture point of action	实验对象 Subject	信号通路 Signaling pathway	作用机制 Mechanism of action
针刺 ^[45] Acupuncture	足三里 ST36	寒证 AA 模型家兔 Cold syndrome AA model rabbits	NLRP3 信号通路 NLRP3 signaling pathway	下调滑膜 P2X7Y、NLRP3、Caspase-1mRNA、IL-1β、IL-6、TNF-α 蛋白 Reduced the expression of P2X7Y, NLRP3, IL-1β, IL-6, TNF-α in synovium
针刺 ^[55] Acupuncture	足三里 ST36	寒证 AA 模型家兔 Cold syndrome AA model rabbits	TLR4 信号通路 TLR4 signaling pathway	抑制滑膜 TLRs、MyD88、ERK1/2 蛋白表达, 滑膜 mTOR、p70S6K mRNA 表达 Reduced the expression of TLRs, MyD88, ERK1/2, mTOR, p70S6K mRNA in synovium
针刺 ^[72] Acupuncture	足三里 ST36	寒证 AA 模型家兔 Cold syndrome AA model rabbits	HIF-1α/VEGF 信号通路 HIF-1α/VEGF signaling pathway	下调滑膜 HIF-1α、PKM2、LDHA、TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-17、乳酸表达, 下调血清 NADPH、HK2、PFKFB3 表达 Reduced the expression of HIF-1α, PKM2, LDHA, TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-17 in synovium, and the expression of NADPH, HK2, PFKFB3 in serum
电针 ^[14] Electroacupuncture	合谷、太冲 LI4, LR3	CIA 大鼠 Collagen-Induced arthritis rats	JAK-STAT 信号通路 JAK-STAT signaling pathway	下调踝关节软骨 TNF-α、STAT3、JAK3 表达 Reduced the expression of TNF-α, STAT3 and JAK3 expression in ankle cartilage
电针 ^[31] Electroacupuncture	足三里、悬钟、 肾俞 ST36, GB39, BL23	CIA 大鼠 Collagen-Induced arthritis rats	NF-κB 信号通路 NF-κB signaling pathway	下调滑膜中 TACE 与 NF-κB 表达 Reduced the expression of TACE and NF-κB expression in synovium
电针 ^[32] Electroacupuncture	大椎、曲池、足三里、太冲、合谷、肾俞、膈俞 GV14, LI11, ST36, LR3, LI4, BL23, BL17	RA 患者 Rheumatoid arthritis patient	NF-κB 信号通路 NF-κB signaling pathway	下调关节液中 NF-κB p65、TNF-α、IL-1β 和 IL-6 上调 TGF-β、IL-10 表达 Reduced the expression of NF-κB p65, TNF-α, IL-1β and IL-6 in synovial fluid, increased the expression of TGF-β, IL-10 expression
电针 ^[53] Electroacupuncture	合谷、太冲 LI4, LR3	CIA 大鼠 Collagen-Induced arthritis rats	TLR4 信号通路 TLR4 signaling pathway	下调滑膜组织中 TLR4、MyD88 和 TRAF6 mRNA 及蛋白, 下调关节液 TNF-α、IL-1β 及滑膜 PCNC 表达 Reduced the expression of TLR4, MyD88 and TRAF6 mRNA and protein in synovial tissue., Reduced the expression of TNF-α, IL-1β, PCNC in synovial fluid
电针 ^[66] Electroacupuncture	足三里、悬钟 ST36, GB39	AA 大鼠 Adjuvant arthritis rats	Notch1 信号通路 Notch1 signaling pathway	下调滑膜中 Notch1、Hes1、bFGF、TGF-β 表达 Reduced the expression of Notch1, Hes1, bFGF, TGF-β in synovium
火针 ^[19] Fire-needle	L1-L5 夹脊穴 Jiaji (EX-B2)	AA 大鼠 Adjuvant arthritis rats	MAPK 信号通路 MAPK signaling pathway	下调滑膜组织中 JNK、p38 蛋白及血清中 TNF-α、IL-1β 的表达 Reduced expression of JNK, p38 protein in synovial tissue and TNF-α, IL-1β in serum
温针灸 ^[29] Warm moxibustion	足三里、肾俞、 悬钟 ST36, GB39, BL23	CIA 大鼠 Collagen-Induced arthritis rats	NF-κB 信号通路 NF-κB signaling pathway	上调滑膜 SIRT1 蛋白、下调滑膜 NF-κB p65 蛋白、血清中 IL-1β、IL-6、IL-8 表达 Increased expression of SIRT1 and reduced NF-κB p65 in synovium, and IL-1β, IL-6, IL-8 in serum
艾灸 ^[25] Moxibustion	足三里、肾俞 ST36, BL23	AA 模型家兔 Adjuvant arthritis rabbits	NF-κB 信号通路 NF-κB signaling pathway	下调滑膜中 NF-κB p65、TGF-β1、滑膜液中 IL-6、TNF-α、VEG 的表达 Reduced NF-κB p65 and TGF-β1 in synovial and expression of IL-6, TNF-α and VEG in synovial fluid
艾灸 ^[26] Moxibustion	足三里、肾俞 ST36, BL23	AA 模型家兔 Adjuvant arthritis rabbits	NF-κB 信号通路 NF-κB signaling pathway	下调滑膜 NF-κB p65 mRNA、IκB mRNA、CXCL12 mRNA、CXCR4 mRNA 的表达 Reduced expression of NF-κB p65 mRNA, IκB mRNA, CXCL12 mRNA, CXCR4 mRNA in synovium

续表1

外治方法 Types of external treatments	作用部位/穴位 Part/ acupuncture point of action	实验对象 Subject	信号通路 Signaling pathway	作用机制 Mechanism of action
艾灸 ^[11] Moxibustion	肾俞 BL23	AA 模型家兔 Adjuvant arthritis rabbits	JAK-STAT 信号通路 JAK-STAT signaling pathway	下调滑膜中 JAK2、JAK3、STAT3、STAT5 基因 Reduced expression of JAK2, JAK3, STAT3 and STAT5 genes in synovium
艾灸 ^[12] Moxibustion	肾俞 BL23	“病证结合”AA 大鼠 “Disease and evidence combined” AA rats	JAK-STAT 信号通路 JAK-STAT signaling pathway	上调滑膜中 STAT1 和 SOCS mRNA、血清 IL-2 表达, 下调血清 IL-1 表达 Increased STAT1 and SOCS mRNA in synovium, serum IL-2 expression, decreased serum IL-1 expression
艾灸 ^[13] Moxibustion	足三里、肾俞 ST36, BL23	RA 家兔 Adjuvant arthritis Rabbits	JAK-STAT 信号通路 JAK-STAT signaling pathway	下调 JAK1 mRNA 及 STAT4 mRNA 表达, 上调 PTPN22 mRNA 及蛋白的表达 Reduce the expression of JAK1 mRNA and STAT4 mRNA and increase the expression of PTPN22 mRNA and protein.
艾灸 ^[18] Moxibustion	足三里、肾俞 ST36, BL23	AA 大鼠 Adjuvant arthritis rats	MAPK 信号通路 MAPK signaling pathway	下调滑膜中 Ras、Raf、ERK1/2 和 p-ERK1/2 蛋白表达 Reduced expression of Ras, Raf, ERK1/2 and p-ERK1/2 in synovium
艾灸 ^[37] Moxibustion	足三里、肾俞 ST36, BL23	AA 大鼠 Adjuvant arthritis rats	NLRP3 信号通路 NLRP3 signaling pathway	下调滑膜 NLRP3、ASC、Caspase-1、TNF-α、IL-1β 的表达 Reduced expression of NLRP3, ASC, Caspase-1, TNF-α, IL-1β in synovium
艾灸 ^[38] Moxibustion	足三里、肾俞 ST36, BL23	AA 大鼠 Adjuvant arthritis rats	NLRP3 信号通路 NLRP3 signaling pathway	踝关节 ROSMO1、NLRP3 蛋白、血清 IL-1β、血清 ROSMO1 mRNA 表达 Reduced expression of ROSMO1、NLRP3 in inflammatory tissue, and ROSMO1 mRNA in serum
艾灸 ^[40] Moxibustion	足三里、肾俞 ST36, BL23	RA 家兔 Adjuvant arthritis rabbits	NLRP3 信号通路 NLRP3 signaling pathway	下调滑膜 NLRP3 mRNA、Cathepsin-B mRNA、ROS 表达 Reduced synovial NLRP3 mRNA, Cathepsin-B mRNA, ROS expression
艾灸 ^[41] Moxibustion	足三里、肾俞 ST36, BL23	AA 家兔 Adjuvant arthritis rabbits	NLRP3 信号通路 NLRP3 signaling pathway	下调关节液 IL-1β、IL-18、滑膜中 NLRP3 mRNA、JAK2 mRNA、STAT3 mRNA Reduced IL-1β, IL-18 in joint fluid, and NLRP3 mRNA, JAK2 mRNA, STAT3 mRNA in synovium
艾灸 ^[42] Moxibustion	足三里、肾俞 ST36, BL23	AA 大鼠 Adjuvant arthritis rats	NLRP3 信号通路 NLRP3 signaling pathway	上调 Clock、Bmal1 mRNA, 下调 NLRP3、Caspase-1、消皮素 D mRNA 表达 Increased Clock, Bmal1 mRNA expression, decreased NLRP3, Caspase-1, abasic dermatophyte D mRNA expression
艾灸 ^[50] Moxibustion	足三里、肾俞 ST36, BL23	“病证结合”AA 大鼠 “Disease and evidence combined” AA rats	TLR4/NF-κB 信号通路 TLR4/NF-κB signaling pathway	下调血清 TNF-α、IL-1, 滑膜 TLR4 mRNA、MyD88 mRNA、TRAF-6 mRNA 及 NF-κB p65 表达 Reduced TNF-α, IL-1 expression in serum and TLR4 mRNA, MyD88 mRNA, TRAF-6 mRNA, NF-κB p65 expression in synovium
艾灸 ^[51] Moxibustion	足三里、肾俞 ST36, BL23	“病证结合”AA 大鼠 “Disease and evidence combined” AA rats	TLR4/NF-κB 信号通路 TLR4/NF-κB signaling pathway	下调滑膜 IkKα、IkBβ、TLR4、MyD88、NF-κB p65 的表达 Reduced expression of synovial IkKα, IkBβ, TLR4, MyD88, NF-κB p65
艾灸 ^[52] Moxibustion	足三里、肾俞 ST36, BL23	“病证结合”AA 大鼠 “Disease and evidence combined” AA rats	TLR4/NF-κB 信号通路 TLR4/NF-κB signaling pathway	下调滑膜 miR-155 及 TLR4、NF-κB、MyD88、IRAK1、TRAF-6、IL-1β、TNF-α、IL-6 的 mRNA 和蛋白表达 Reduced mRNA and protein expression of synovial miR-155 and TLR4, NF-κB, MyD88, IRAK1, TRAF-6, IL-1β, TNF-α, IL-6

续表1

外治方法 Types of external treatments	作用部位/穴位 Part/ acupuncture point of action	实验对象 Subject	信号通路 Signaling pathway	作用机制 Mechanism of action
艾灸 ^[28] Moxibustion	足三里、肾俞 ST36, BL23	AA 家兔 Adjuvant rabbits	arthritisis NF-κB 信号通路 NF-κB signaling pathway	下调滑膜 NF-κB p65、NF-κB p50、IKK 表达 Reduced synovial NF-κB p65, NF-κB p50, and IKK expression
埋线 ^[33] Acupoint catgut embedding Therapy	足三里、肾俞 ST36, BL23	AA 大鼠 Adjuvant arthritis rats	NF-κB 信号通路 NF-κB signaling pathway	下调血清 IL-6 和 IL-8、滑膜 NF-κB p65 和 p-p65 蛋白表达 Reduction of serum IL-6 and IL-8, synovial NF-κB p65 and p-p65 protein expression
埋线 ^[80] Acupoint catgut embedding Therapy	足三里、肾俞 ST36, BL23	AA 大鼠 Adjuvant arthritis rats	PD-1 信号通路 PD-1 signaling pathway	上调表达 OX40 细胞数量, 下调表达 CD4、CD28、PD-1 细胞数量, 下调血清 IL-6、IL-8 含量 Increase in the number of cells expressing OX40, decrease in the number of cells expressing CD4, CD28, PD-1, down-regulation of serum IL-6, IL-8 levels
药浴 ^[20] Herbal bath therapy	未提及 Not mentioned	AA 大鼠 Adjuvant arthritis rats	MAPK 信号通路 MAPK signaling pathway	下调血清中 RF 水平、滑膜 JNK1 表达 Reduced RF levels in serum and synovial JNK1
药浴 ^[21] Herbal Bath Therapy	后下肢 Lower back limbs	AA 大鼠 Adjuvant arthritis rats	MAPK 信号通路 MAPK signaling pathway	下调血清中 TNF-α 的水平、滑膜 p38、ERK1/2 的表达, JNK1、p38、ERK1 基因表达 Reduced serum TNF-α levels, synovial p38, ERK1/2 expression, JNK1, p38 and ERK1 gene expression

表 2 其他治疗联合中医外治法对 RA 相关通路调控

Table 2 Modulation of RA-related pathways by other treatments in combination with external manipulations

外治方法 Types of external treatments	作用部位/穴位 Part/acupuncture point of action	实验对象 Subject	信号通路 Signaling pathway	作用机制 Mechanism of action
艾灸联合西药 ^[27] Moxibustion combined with western medicine	阿是穴、足三里/肾俞 Ashi points, ST36/BL23	RA 患者 Rheumatoid arthritis patient	NF-κB 信号通路 NF-κB signaling pathway	下调血清 ESR、CRP、RF、NIK、NF-κB、VEGF、IL-1β 表达 Reduced serum ESR, CRP, RF, NIK, NF-κB, VEGF, IL-1β expression
针刺联合西药 ^[32] Acupuncture combined with western medicine	大椎、曲池、足三里、太冲、合谷、肾俞、膈俞 GV14, LI11, ST36, LR3, LI4, BL23, BL17	RA 患者 Rheumatoid arthritis patient	NF-κB 信号通路 NF-κB signaling pathway	下调关节液中 NF-κB p65、TNF-α、IL-1β、IL-6, 上调关节液 TGF-β、IL-10 水平 Decreased NF-κB p65, TNF-α, IL-1β, IL-6, and increased TGF-β, IL-10 levels in joint fluid
艾灸联合西药 ^[60] Moxibustion combined with western medicine	阿是穴、足三里/肾俞 Ashi points, ST36/BL23	RA 患者 Rheumatoid arthritis patient	Wnt 信号通路 Wnt signaling pathway	下调血清 SOST、β-catenin、TNF-α 水平 Reduced serum SOST, β-catenin, TNF-α expression
艾灸联合西药 ^[70] Moxibustion combined with western medicine	足三里、肾俞、阿是穴 ST36, BL23, Ashi points	RA 患者 Rheumatoid arthritis patient	HIF-1α/VEGF 信号通路 HIF-1α/VEGF signaling pathway	下调血清 TGF-β1、HIF-1α、VEGF 表达 Reduced serum TGF-β1, HIF-1α, VEGF expression
电针联合艾灸 ^[58] Electroacupuncture combined with moxibustion	昆仑、足三里、太溪、曲泉 BL60, ST36, KI3, LR8	CIA 大鼠 Collagen-induced arthritis rats	Wnt 信号通路 Wnt signaling pathway	下调血清 Wnt-3 和 β-catenin 蛋白及 mRNA Reduced protein expression of serum Wnt-3 and β-catenin and mRNA expression
温经通络汤联合温针灸 ^[59] Wenjing Tongluo decoction combined with acupuncture	阴陵泉、三阴交、足三里、气海、关元、曲池 SP9, SP6, ST36, RN6, RN4, LI11	RA 患者 Rheumatoid arthritis patient	Wnt 信号通路 Wnt signaling pathway	下调血清 Wnt-3α、β-catenin 及 BMP-2 水平 Reduced serum Wnt-3α, β-catenin and BMP-2 expression

结合的方式进行研究。

11 小结

综上所述,中医外治法可以通过调控 JAK-STAT 信号通路、MAPKs 信号通路、NF- κ B 信号通路、NLRP3 信号通路、TOLL 样受体、Wnt 信号通路、Notch 信号通路、HIF-1 α /VEGF 信号通路、PD-1/PD-L1 信号通路、PI3K/Akt/mTOR 信号通路,控制炎症、调节免疫细胞活性、细胞凋亡对 RA 治疗有着重要作用。基础研究中,中医外治法通常选取大鼠与家兔为实验动物以便外治操作。基于信号通路的临床研究中,中医外治法多作为常规西药治疗基础上的补充治疗手段,一定程度上反应中医外治法治疗类风湿性关节炎的临床现状。然而分子信号通路之间并非孤立,往往有着复杂的联系,互相影响形成网络。同样的治疗手段对 RA 发生发展的影响机制也是多样且复杂的。作为治疗 RA 有效手段与补充,中医外治法在临床效果方面研究成果颇多,但涉及分子通路的基础研究仍相对有限。中医外治法有着悠长的历史源流,时间积累下对骨关节疾病有着较为完善的认识和不可替代的治疗效果。对中医外治法治疗 RA 机制的探究,可以科学验证外治法治疗效果,为临床治疗提供更多思路,为患者提供更个性化更全面的治疗方案,推动中医药现代化研究。中医外治法方法多样,往往在探究具体治疗机制时,缺乏局部效应作用于整体的完整证据链。在未来的研究中不仅要更广泛、深入地探究分子机制,更要把握整体观念,将基础研究与临床研究相结合,探索中医外治法治疗 RA 的多途径、多靶点机制。

参考文献:

[1] GRAVALLESE E M, FIRESTEIN G S. Rheumatoid arthritis-common origins, divergent mechanisms [J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(6): 529-542.

[2] 武占成, 赵晶, 朱秀惠, 等. 类风湿性关节炎的骨病变从络病论治 [J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(5): 760-765.

WU Z C, ZHAO J, ZHU X H, et al. Treatment of rheumatoid arthritis based on the collateral disease theory [J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2020, 24(5): 760-765.

[3] FRAENKEL L, BATHON J M, ENGLAND B R, et al. 2021 American college of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Care Res*, 2021, 73(7): 924-939.

[4] MCINNES I B, SCHETT G. Pathogenetic insights from the

treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Lancet*, 2017, 389(10086): 2328-2337.

[5] NANKE Y. The pathogenesis of rheumatoid arthritis breakthroughs in molecular mechanisms 1 and 2 [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(13): 11060.

[6] MALEMUD C J. The role of the JAK/STAT signal pathway in rheumatoid arthritis [J]. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2018, 10(5/6): 117-127.

[7] MONARI C, BEVILACQUA S, PICCIONI M, et al. A microbial polysaccharide reduces the severity of rheumatoid arthritis by influencing Th17 differentiation and proinflammatory cytokines production [J]. *J Immunol*, 2009, 183(1): 191-200.

[8] 于子涵, 刘英. JAK-STAT1 信号通路及细胞因子信号转导抑制蛋白-1 在类风湿性关节炎中的研究进展 [J]. *风湿病与关节炎*, 2014, 3(4): 66-69.

YU Z H, LIU Y. Progress of JAK-STAT1 signalling pathway and cytokine signal transduction inhibitor protein-1 in rheumatoid arthritis [J]. *Rheum Arthritis*, 2014, 3(4): 66-69.

[9] 肖凡妮, 青玉凤, 张全波. JAK/STAT 信号通路在风湿免疫性疾病中作用的研究进展 [J]. *中国全科医学*, 2022, 25(17): 2159-2164.

XIAO F N, QING Y F, ZHANG Q B. Latest advances in the role of JAK/STAT signaling pathway in autoimmune rheumatic diseases [J]. *Chin Gen Pract*, 2022, 25(17): 2159-2164.

[10] MOURA R A, FONSECA J E. JAK inhibitors and modulation of B cell immune responses in rheumatoid arthritis [J]. *Front Med*, 2021, 7: 607725.

[11] 杨馨, 李继书, 杨慎峭, 等. 艾灸对实验性类风湿性关节炎家兔滑膜细胞 JAK-STAT 信号通路影响的研究 [J]. *针刺研究*, 2007, 32(2): 75-82.

YANG X, LI J S, YANG S Q, et al. Influence of moxibustion on JAK-stat signal transduction pathways of synovial cells in rheumatoid arthritis rabbits [J]. *Acupunct Res*, 2007, 32(2): 75-82.

[12] 张传英, 邵芙蓉, 蔡荣林, 等. 艾灸对类风湿性关节炎大鼠关节滑膜组织转录信号转导因子 1、细胞因子信号负调控因子基因表达的影响 [J]. *针刺研究*, 2015, 40(3): 205-209.

ZHANG C Y, SHAO F R, CAI R L, et al. Effects of moxibustion on expression of STAT 1, SOCS mRNA in synovium of rats with rheumatoid arthritis [J]. *Acupunct Res*, 2015, 40(3): 205-209.

[13] 杨馨, 陈俊, 路晓清, 等. 基于 PTPN22 干扰的艾灸对实验性类风湿性关节炎家兔滑膜细胞 JAK1-STAT4 信号通路的影响 [J]. *成都中医药大学学报*, 2023, 46(1): 25-31.

YANG X, CHEN J, LU X Q, et al. Effect of moxibustion based on lentivirus-mediated PTPN22 interference on JAK1-STAT4 signaling pathway of experimental RA rabbits' Synovial cells [J]. *J Chengdu Univ Tradit Chin Med*, 2023, 46(1): 25-31.

[14] 张广辉, 张超, 郭占非, 等. 甲氨蝶呤联合电针治疗类风湿性关节炎模型大鼠 [J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(29): 4667-4672.

- ZHANG G H, ZHANG C, GUO Z F, et al. Therapeutic effect of methotrexate combined with electroacupuncture in rheumatoid arthritis rats [J]. Chin J Tissue Eng Res, 2020, 24(29): 4667-4672.
- [15] 王芬, 赵彬元, 严兴科, 等. 热补针法对类风湿关节炎大鼠滑膜细胞 JAK-STAT 信号通路调节因子 SOCS1、SOCS3 表达的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(6): 56-60.
WANG F, ZHAO B Y, YAN X K, et al. Effects of heat-reinforcing needling on expressions of cytokine signal suppressor SOCS1 and SOCS3 in JAK-STAT pathway of synovium cells in rheumatoid arthritis rats [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2020, 27(6): 56-60.
- [16] BEHL T, UPADHYAY T, SINGH S, et al. Polyphenols targeting MAPK mediated oxidative stress and inflammation in rheumatoid arthritis [J]. Molecules, 2021, 26(21): 6570.
- [17] 李辉明, 薄双娟, 邢涛, 等. MAPK 信号通路在防治类风湿关节炎中的作用及中药干预研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(14): 288-298.
LI H M, BO S J, XING T, et al. Role of MAPK signaling pathway in prevention and treatment of rheumatoid arthritis and Chinese medicine intervention; a review [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2024, 30(14): 288-298.
- [18] YAO J, HU L, SONG X G, et al. Influence of moxibustion at “Shēnshù” and “Zúsānlǐ” on Ras-MAPK signal pathways in synovial tissues of rats with experimental rheumatoid arthritis [J]. World J Acupunct Moxibustion, 2013, 23(2): 29-33.
- [19] 沈甜, 张彩荣, 伏荣红, 等. 火针对类风湿性关节炎大鼠踝关节 JNK、p38 丝裂原活化蛋白激酶的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32(6): 548-552.
SHEN T, ZHANG C R, FU R H, et al. Effect of fire-needle intervention on JNK and p38 MAPK in ankle-joint of rheumatoid arthritis rats [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2016, 32(6): 548-552.
- [20] 韦婷, 刘宇, 王天虹, 等. 五味甘露药浴散加减方对佐剂型关节炎大鼠血清 RF 和滑膜组织 JNK1 的影响 [J]. 西南民族大学学报(自然科学版), 2015, 41(6): 708-712.
WEI T, LIU Y, WANG T H, et al. Effect of Ganlu-Yaoyu-San on rats with adjuvant arthritis Serum RF level and JNK1 of synovial tissue [J]. J Southwest Univ Natl Nat Sci Ed, 2015, 41(6): 708-712.
- [21] 左芳, 韦婷, 童东, 等. 基于 MAPK 通路研究五味甘露药浴散加减方治疗类风湿性关节炎的药效机制 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(7): 1245-1250.
ZUO F, WEI T, TONG D, et al. Pharmacodynamic mechanism of modified Ganlu Yaoyu San intreatment of rheumatoid arthritis based on MAPK signaling pathway [J]. China J Chin Mater Med, 2017, 42(7): 1245-1250.
- [22] LIU S, MA H, ZHANG H, et al. Recent advances on signaling pathways and their inhibitors in rheumatoid arthritis [J]. Clin Immunol, 2021, 230: 108793.
- [23] 王晨, 程艳杰. NF- κ B 在类风湿性关节炎中的作用及调控机制 [J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(18): 2600-2603.
WANG C, CHENG Y J. Role of NF- κ B in rheumatoid arthritis and its regulatory mechanism [J]. Int J Lab Med, 2016, 37(18): 2600-2603.
- [24] BARNABEI L, LAPLANTINE E, MBONGO W, et al. NF- κ B: at the borders of autoimmunity and inflammation [J]. Front Immunol, 2021, 12: 716469.
- [25] 王丹. 艾灸对 RA 家兔 NF- κ B/TGF- β 1 信号通路和 VEGF 的影响 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
WANG D. Effect of moxibustion on NF- κ B/TGF- β 1 signaling pathway and VEGF in RA rabbits [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2017.
- [26] 陈俊, 路晓清, 席东来, 等. 艾灸对实验性 RA 家兔滑膜组织 CXCL12/CXCR4-NF- κ B 信号通路的影响 [J]. 时珍国医国药, 2023, 34(1): 248-253.
CHEN J, LU X Q, XI D L, et al. Effect of moxibustion on CXCL12/CXCR4-NF- κ B signal pathway in synovial tissue of experimental RA rabbits [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2023, 34(1): 248-253.
- [27] 唐玉芝, 白玉, 王越月, 等. 艾灸影响 RA 患者的 NIK/NF- κ B/VEGF 通路及抗炎镇痛作用的机制研究 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(9): 2187-2189.
TANG Y Z, BAI Y, WANG Y Y, et al. Effect of moxibustion on NIK/NF- κ B/VEGF pathway and mechanism of anti-inflammatory and analgesia in RA patients [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2019, 30(9): 2187-2189.
- [28] 吴菲, 杨涵棋, 张耀, 等. 不同灸法对实验类风湿性关节炎模型滑膜细胞 NF- κ B 信号通路的影响 [J]. 吉林中医药, 2014, 34(12): 1277-1279.
WU F, YANG H Q, ZHANG Y, et al. Effect of different types of moxibustion intervention on NF- κ B signaling pathway of rabbits with rheumatoid arthritis [J]. Jilin J Chin Med, 2014, 34(12): 1277-1279.
- [29] 蔡国伟, 李佳, 李静. 温针灸对类风湿性关节炎大鼠关节滑膜组织沉默信息调节因子 2 相关酶 1 和核转录因子- κ B 蛋白的影响 [J]. 针刺研究, 2017, 42(5): 397-401.
CAI G W, LI J, LI J. Effect of warm needle moxibustion intervention on knee-joint swelling and expression of synovial SIRT 1 and NF- κ B in rats with rheumatoid arthritis [J]. Acupunct Res, 2017, 42(5): 397-401.
- [30] SONG Y, JO S, CHUNG J Y, et al. RNA interference-mediated suppression of TNF- α converting enzyme as an alternative anti-TNF- α therapy for rheumatoid arthritis [J]. J Control Release, 2021, 330: 1300-1312.
- [31] 李佳, 李静, 唐宏图, 等. 电针对类风湿性关节炎大鼠膝关节滑膜组织肿瘤坏死因子- α 转换酶/核转录因子- κ B 信号通路的影响 [J]. 针刺研究, 2016, 41(3): 215-219, 246.
LI J, LI J, TANG H T, et al. Effect of electroacupuncture intervention on inflammatory reactions and articular synovial TNF- α converting enzyme protein/NF- κ B signaling in rheumatoid arthritis rats [J]. Acupunct Res, 2016, 41(3): 215-219, 246.
- [32] 刘婧, 黄征, 张根红. 针刺调控 NF- κ B 信号通路改善类风

- 关节炎患者的症状及其机制研究 [J]. 针刺研究, 2020, 45(11): 914-919.
- LIU J, HUANG Z, ZHANG G H. Involvement of NF- κ B signal pathway in acupuncture treatment of patients with rheumatoid arthritis [J]. *Acupunct Res*, 2020, 45(11): 914-919.
- [33] 陈丽川, 段波, 喻昭, 等. 足三里和肾腧穴位埋线对大鼠类风湿关节炎 NF- κ B 信号通路的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(7): 1291-1296.
- CHEN L C, DUAN B, YU Z, et al. Acupoint catgut embedding attenuates rheumatoid arthritis in rats *via* NF- κ B signaling pathway [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2022, 38(7): 1291-1296.
- [34] YIN H, LIU N, SIGDEL K R, et al. Role of NLRP3 inflammasome in rheumatoid arthritis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 931690.
- [35] CHEN P K, TANG K T, CHEN D Y. The NLRP3 inflammasome as a pathogenic player showing therapeutic potential in rheumatoid arthritis and its comorbidities; a narrative review [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(1): 626.
- [36] XIAO Y, ZHANG L. Mechanistic and therapeutic insights into the function of NLRP3 inflammasome in sterile arthritis [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1273174.
- [37] 王森, 朱艳, 赵会, 等. 基于 NLRP3/Caspase-1/IL-1 β 信号通路探讨艾灸改善佐剂性关节炎大鼠滑膜炎的机制 [J]. 针刺研究, 2023, 48(11): 1111-1116.
- WANG M, ZHU Y, ZHAO H, et al. Moxibustion intervention improves synovitis by down-regulating NLRP3/Caspase-1/IL-1 β signaling of synovial tissue in rats with adjuvant arthritis [J]. *Acupunct Res*, 2023, 48(11): 1111-1116.
- [38] 江彬, 高梓珊, 余芝, 等. 基于 ROS-NLRP3 通路探讨麦粒灸治疗佐剂性关节炎大鼠的作用及机制 [J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(6): 548-556.
- JIANG B, GAO Z S, YU Z, et al. Study on the effect and mechanism of wheat-grain moxibustion on adjuvant arthritis rats based on ROS-NLRP3 pathway [J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2023, 39(6): 548-556.
- [39] CHEVRIAUX A, PILOT T, DERANGÈRE V, et al. Cathepsin B is required for NLRP3 inflammasome activation in macrophages, through NLRP3 interaction [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 167.
- [40] 陈俊, 刘华辉, 路晓清, 等. 艾灸对实验性类风湿性关节炎家兔滑膜组织 NLRP3 炎性小体激活因素 Cathepsin-B、ROS 水平的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(9): 152-157, 278-280.
- CHEN J, LIU H H, LU X Q, et al. Effect of Moxibustion on Cathepsin-B and NLRP3 levels of inflammatory corpuscles in synovial tissue of rabbits with experimental rheumatoid arthritis [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2022, 40(9): 152-157, 278-280.
- [41] 席东来, 杨慎峭, 王焱, 等. 艾灸在 NLRP3 炎性小体过表达下对佐剂性关节炎家兔膝关节滑膜组织 JAK2-STAT3 信号通路的影响 [J]. 针刺研究, 2022, 47(12): 1095-1100.
- XI D L, YANG S Q, WANG Y, et al. Effect of moxibustion on JAK2/STAT3 signal pathway in synovial tissues of rabbits with adjuvant arthritis under the overexpression of NLRP3 inflammatory bodies [J]. *Acupunct Res*, 2022, 47(12): 1095-1100.
- [42] 余明芳, 陈白露, 何欣玲, 等. 时辰艾灸干预类风湿性关节炎模型大鼠核心钟基因 Clock、Bmal1 表达与细胞焦亡的关系 [J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(35): 5700-5706.
- YU M F, CHEN B L, HE X L, et al. Effects of Chronomoxibustion on core clock genes Clock, Bmal1 and pyroptosis in rats with rheumatoid arthritis [J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2022, 26(35): 5700-5706.
- [43] YUN Y, BAEK A, KIM D E. Autophagy down-regulates NLRP3-dependent inflammatory response of intestinal epithelial cells under nutrient deprivation [J]. *BMB Rep*, 2021, 54(5): 260-265.
- [44] 刘强, 苏成红, 秦昕, 等. 基于自噬-NLRP3 炎症小体-IL-1 β 信号轴探究热补针法对类风湿性关节炎寒证模型家兔滑膜炎的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(12): 102-108.
- LIU Q, SU C H, QIN X, et al. Effect of heat-reinforcing acupuncture on synovial inflammatory in rheumatoid arthritis rabbits with cold syndrome based on autophagy-NLRP3 inflammasome-IL-1 β signaling axis [J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med*, 2023, 30(12): 102-108.
- [45] 陈平, 何文洁, 杜小正, 等. 热补针法对类风湿性关节炎寒证家兔膝关节滑膜组织嘌呤能离子通道型受体 7、Nod 样受体蛋白 3 及半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 表达的影响 [J]. 针刺研究, 2022, 47(11): 1012-1018.
- CHEN P, HE W J, DU X Z, et al. Effect of heat-reinforcing needling on expression of P2X7R, NLRP3 and Caspase-1 in synovial tissues of knee joint in rabbits with cold syndrome rheumatoid arthritis [J]. *Acupunct Res*, 2022, 47(11): 1012-1018.
- [46] 姚茹冰, 王圆圆, 蔡辉. Toll 样受体与类风湿性关节炎相关性研究进展 [J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(9): 1287-1289.
- YAO R B, WANG Y Y, CAI H. Research progress on the correlation between Toll-like receptor and rheumatoid arthritis [J]. *Chin J Immunol*, 2015, 31(9): 1287-1289.
- [47] ARLEEVSKEYA M I, LARIONOVA R V, BROOKS W H, et al. Toll-like receptors, infections, and rheumatoid arthritis [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2020, 58(2): 172-181.
- [48] WANG J, WU X, JIANG M, et al. Mechanism by which TRAF6 participates in the immune regulation of autoimmune diseases and cancer [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 4607197.
- [49] FITZGERALD K A, KAGAN J C. Toll-like receptors and the control of immunity [J]. *Cell*, 2020, 180(6): 1044-1066.
- [50] 袁娟, 胡玲, 宋小鸽, 等. 艾灸对类风湿性关节炎大鼠关节滑膜组织 Toll 样受体 4-骨髓样分化因子 88-核转录因子- κ B 信号通路的影响 [J]. 针刺研究, 2015, 40(3): 199-204.
- YUAN J, HU L, SONG X G, et al. Influence of moxibustion on TLR 4-MyD 88-NF- κ B signal transduction pathway of synovial tissue in rheumatoid arthritis rats [J]. *Acupunct Res*, 2015, 40

- (3): 199-204.
- [51] 张传英, 胡玲, 蔡荣林, 等. 艾灸对类风湿性关节炎大鼠踝关节滑膜组织 Toll 样受体 4/核因子- κ B 信号通路的影响 [J]. 针刺研究, 2018, 43(11): 687-691.
ZHANG C Y, HU L, CAI R L, et al. Toll-like receptor 4/nuclear factor- κ B signaling in synovial tissue is involved in the anti-inflammatory effect of moxibustion in rats with rheumatoid arthritis [J]. Acupunct Res, 2018, 43(11): 687-691.
 - [52] 朱艳, 俞红五, 潘喻珍, 等. 艾灸“足三里”“肾俞”抑制 miR-155 介导的 TLR4/NF- κ B 信号通路改善大鼠佐剂性关节炎的研究 [J]. 针刺研究, 2021, 46(3): 194-200.
ZHU Y, YU H W, PAN Y Z, et al. Effect of moxibustion at “Zusanli” (ST36) and “Shenshu” (BL23) on miR-155-mediated TLR4/NF- κ B signaling involving amelioration of synovitis in rheumatoid arthritis rats [J]. Acupunct Res, 2021, 46(3): 194-200.
 - [53] 苏俊贤, 张誉, 王志朝, 等. 基于 TLR4/MyD88/TRAF6 信号通路探究电针对类风湿性关节炎大鼠滑膜组织的影响 [J]. 上海针灸杂志, 2023, 42(10): 1102-1108.
SU J X, ZHANG Y, WANG Z C, et al. Study of the effect of electroacupuncture on synovial tissues in rats with rheumatoid arthritis based on TLR4/MyD88/TRAF6 signaling pathway [J]. Shanghai J Acupunct Moxibustion, 2023, 42(10): 1102-1108.
 - [54] DONG Z Q, ZHU J, LU D Z, et al. Effect of electroacupuncture in “Zusanli” and “Kunlun” acupoints on TLR4 signaling pathway of adjuvant arthritis rats [J]. Am J Ther, 2018, 25(3): e314-e319.
 - [55] 苏成红, 杜小正, 方晓丽, 等. 热补针法对类风湿关节炎寒证家兔模型膝关节滑膜组织 TLR4-MyD88-ERK1/2 信号通路的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(7): 745-754.
SU C H, DU X Z, FANG X L, et al. Effect of heat-reinforcing needling on the TLR4-MyD88-ERK1/2 signaling pathway in the synovial tissue of the knee joint of rabbits with rheumatoid arthritis with cold syndrome [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2022, 45(7): 745-754.
 - [56] 王香琳, 张杰. Wnt 信号通路在类风湿关节炎炎症及骨代谢方面的研究进展 [J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2023, 7(3): 127-130.
WANG X L, ZHANG J. Research progress of Wnt signaling pathway in inflammation and bone metabolism of rheumatoid arthritis [J]. Mod Med Health Res Electron J, 2023, 7(3): 127-130.
 - [57] 高月, 唐芳, 马武开, 等. Wnt/OPG 信号通路轴在类风湿关节炎骨破坏中的研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(22): 5604-5607.
GAO Y, TANG F, MA W K, et al. Research progress of Wnt/OPG signal pathway axis in bone destruction of rheumatoid arthritis [J]. Chin J Gerontol, 2023, 43(22): 5604-5607.
 - [58] 张育瑛, 何金森. 电针联合艾灸对胶原诱导性关节炎大鼠关节的保护作用 [J]. 基因组学与应用生物学, 2019, 38(6): 2768-2774.
ZHANG Y Y, HE J S. Protection effect of electro acupuncture combined with moxibustion on joint of collagen-induced arthritis rats [J]. Genom Appl Biol, 2019, 38(6): 2768-2774.
 - [59] 潘明柱, 荣兵, 贾峻, 等. 温经通络汤联合针灸治疗风寒湿痹型关节炎的疗效及对患者血清 Wnt-3 α , β -catenin 及 BMP-2 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(24): 175-179.
PAN M Z, RONG B, JIA J, et al. Effect of Wenjing Tongluo Decoction combined with acupuncture on expression of serum Wnt-3 α , β -catenin and BMP-2 of patients with wind cold dampness arthritis [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2017, 23(24): 175-179.
 - [60] 陶德钰, 唐洁, 汪雪, 等. 艾灸辅助治疗类风湿关节炎及对患者血清 SOST/ β -catenin 含量的影响 [J]. 中国针灸, 2023, 43(12): 1384-1389.
TAO S Y, TANG J, WANG X, et al. Moxibustion as an adjunctive treatment for rheumatoid arthritis and its effects on the serum levels of SOST and β -catenin [J]. Chin Acupunct Moxibustion, 2023, 43(12): 1384-1389.
 - [61] DING Q, HU W, WANG R, et al. Signaling pathways in rheumatoid arthritis: implications for targeted therapy [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 68.
 - [62] SPRINZAK D, BLACKLOW S C. Biophysics of Notch signaling [J]. Annu Rev Biophys, 2021, 50: 157-189.
 - [63] 吴晶艺, 陆欣辰, 陈广洁. Notch 信号通路在类风湿关节炎发病机制中的研究进展 [J]. 现代免疫学, 2023, 43(2): 144-149.
WU J Y, LU X C, CHEN G J. Research progress on Notch signaling pathway in the pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. Curr Immunol, 2023, 43(2): 144-149.
 - [64] 赵彩虹, 高玉亭, 郝慧琴, 等. 傅山风湿外治方对 CIA 大鼠 Notch1/Jagged1 通路表达的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(4): 431-436.
ZHAO C H, GAO Y T, HAO H Q, et al. Effect of Fushan rheumatism external prescription on expression of Notch1/Jagged1 pathway in CIA rats [J]. Chin J Immunol, 2021, 37(4): 431-436.
 - [65] 高玉亭, 李振, 赵彩虹, 等. 局部应用傅山风湿外治方对胶原诱导性关节炎大鼠炎性细胞因子和 Notch2 通路的影响 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(7): 2604-2611.
GAO Y T, LI Z, ZHAO C H, et al. Effect of topical application of Fushan rheumatism external prescription on inflammatory cytokines and Notch2 pathway in rats with collagen-induced arthritis [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2023, 25(7): 2604-2611.
 - [66] 姜建振. 电针干预 RA 大鼠滑膜血管新生的 Notch1 信号通路调控机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2021.
JIANG J Z. Study on the regulation mechanism of Notch1 signal pathway of electroacupuncture intervention on synovial angiogenesis in RA rats [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2021.
 - [67] LI H, WU Q Y, TENG X H, et al. The pathogenesis and

- regulatory role of HIF-1 in rheumatoid arthritis [J]. *Cent Eur J Immunol*, 2023, 48(4): 338–345.
- [68] UMAR S, PALASIEWICZ K, VOLIN M V, et al. Metabolic regulation of RA macrophages is distinct from RA fibroblasts and blockade of glycolysis alleviates inflammatory phenotype in both cell types [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(23): 7693–7707.
- [69] MCGETTRICK A F, O' NEILL L A J. The role of HIF in immunity and inflammation [J]. *Cell Metab*, 2020, 32(4): 524–536.
- [70] 熊燕. 艾灸对 RA 患者 TGF- β 1、HIF-1 α 和 VEGF 含量的影响 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2018.
- XIONG Y. Effect of moxibustion on TGF- β 1, HIF-1 α and VEGF in RA patients [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2018.
- [71] 张慧, 吴显, 吴生兵, 等. 艾灸对佐剂性关节炎大鼠踝关节滑膜组织低氧诱导因子-1 α 和血管内皮生长因子表达的影响 [J]. *针刺研究*, 2023, 48(4): 347–352.
- ZHANG H, WU X, WU S B, et al. Effect of moxibustion on the expressions of hypoxia inducible factor-1 α and vascular endothelial growth factor in ankle synovial tissue of rats with adjuvant arthritis [J]. *Acupunct Res*, 2023, 48(4): 347–352.
- [72] 李向军, 李福欣, 井维尧, 等. 热补针法对类风湿关节炎寒证家兔膝关节滑膜组织缺氧诱导因子 1 α 和糖酵解活性的影响 [J]. *针刺研究*, 2024, 49(6): 585–593.
- LI X J, LI F X, JING W Y, et al. Effect of heat tonic acupuncture on synovial inflammation, HIF-1 α and glycolysis activity in rabbits with cold syndrome of rheumatoid arthritis [J]. *Acupunct Res*, 2024, 49(6): 585–593.
- [73] SAKURAGI T, YAMADA H, HARAGUCHI A, et al. Autoreactivity of peripheral helper T cells in the joints of rheumatoid arthritis [J]. *J Immunol*, 2021, 206(9): 2045–2051.
- [74] BOMMARITO D, HALL C, TAAMS L S, et al. Inflammatory cytokines compromise programmed cell death-1 (PD-1)-mediated T cell suppression in inflammatory arthritis through up-regulation of soluble PD-1 [J]. *Clin Exp Immunol*, 2017, 188(3): 455–466.
- [75] HELLBACHER E, SUNDSTRÖM C, MOLIN D, et al. Expression of PD-1, PD-L1 and PD-L2 in lymphomas in patients with pre-existing rheumatic diseases—a possible association with high rheumatoid arthritis disease activity [J]. *Cancers*, 2022, 14(6): 1509.
- [76] 吴菲. 艾灸调控实验性 RA 模型 T 细胞功能的 PD-1/PD-L1 机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2016.
- WU F. Study on PD-1/PD-L1 mechanism of moxibustion regulating T cell function in experimental RA model [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2016.
- [77] 赖德利. PD-1 介导艾灸调控类风湿性关节炎 T 细胞过度活化的机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2018.
- LAI D L. Study on the mechanism of PD-1 mediated moxibustion regulating T cell overactivation in rheumatoid arthritis [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2018.
- [78] 钟玉梅, 吴菲, 罗小超, 等. 基于 PD-1/PD-L1 信号通路艾灸治疗类风湿性关节炎的机制研究 [J]. *中国针灸*, 2020, 40(9): 976–982.
- ZHONG Y M, WU F, LUO X C, et al. Mechanism on moxibustion for rheumatoid arthritis based on PD-1/PD-L1 signaling pathway [J]. *Chin Acupunct Moxibustion*, 2020, 40(9): 976–982.
- [79] HUANG Y, PAN C, LIU Y, et al. Immune function and mechanism of costimulating molecules PD-1 and OX40 in rheumatoid arthritis [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2020, 40(11): 530–539.
- [80] 陈丽川, 段波, 喻昭, 等. 穴位埋线通过 PD-1/OX40 信号通路影响类风湿关节炎的炎症水平 [J]. *中国比较医学杂志*, 2023, 33(10): 8–14, 80.
- CHEN L C, DUAN B, YU Z, et al. Acupoint catgut embedding affects the level of inflammation in rheumatoid arthritis through the PD-1/OX40 signaling pathway [J]. *Chin J Comp Med*, 2023, 33(10): 8–14, 80.
- [81] 刘琼, 李永乐, 董平, 等. PI3K/Akt 信号通路类风湿性关节炎相关性探讨 [J]. *风湿病与关节炎*, 2021, 10(3): 62–66.
- LIU Q, LI Y L, DONG P, et al. Correlation between PI3K/Akt signaling pathway and rheumatoid arthritis [J]. *Rheum Arthritis*, 2021, 10(3): 62–66.
- [82] 郝锋, 吴立斌, 胡骏, 等. 艾灸对类风湿性关节炎模型大鼠足跖滑膜组织 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的影响 [J]. *中国针灸*, 2020, 40(11): 1211–1216.
- HAO F, WU L B, HU J, et al. Effect of moxibustion on PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in foot-pad synovium in rats with rheumatoid arthritis [J]. *Chin Acupunct Moxibustion*, 2020, 40(11): 1211–1216.
- [83] 赵晨, 张敏, 朱艳, 等. 针刺调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路介导自噬保护佐剂性关节炎大鼠膝关节滑膜组织的研究 [J]. *针刺研究*, 2021, 46(12): 1016–1022.
- ZHAO C, ZHANG M, ZHU Y, et al. Acupuncture regulates PI3K/Akt/mTOR signaling and up-regulates cell autophagy to protect synovial tissue of adjuvant arthritis rats [J]. *Acupunct Res*, 2021, 46(12): 1016–1022.