

# 中药调节中性粒细胞治疗类风湿关节炎研究进展

罗书曼<sup>1</sup>, 朱星<sup>1</sup>, 陈云志<sup>1</sup>, 陈帅<sup>1</sup>, 曾凡勇<sup>2</sup>, 周艳<sup>2</sup>, 何昌禄<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>贵州中医药大学基础医学院, 贵州 贵阳

<sup>2</sup>德江县民族中医院推拿科, 贵州 铜仁

收稿日期: 2023年5月22日; 录用日期: 2023年7月18日; 发布日期: 2023年7月31日

## 摘要

类风湿关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)是以持续性反复发作的关节滑膜炎为病理特征的慢性系统性自身免疫疾病, 该病治愈率低且易反复, 由于发病机制不明, 临床上并无特效药。系统性自身免疫疾病是由于免疫损伤导致全身多器官损害。因此, 调节机体异常的免疫反应是针对RA治疗的关键点。中性粒细胞作为人体主要的免疫细胞之一, 通过分泌多种细胞因子在RA的病理过程中发挥了重要作用。近年来中药通过调节中性粒细胞活性治疗RA成为新的研究方向。

## 关键词

类风湿关节炎, 中药, 中性粒细胞, 中性粒细胞胞外诱捕网, 细胞因子

# Advances in Research on Rheumatoid Arthritis in Chinese Medicine Regulation

Shuman Luo<sup>1</sup>, Xing Zhu<sup>1</sup>, Yunzhi Chen<sup>1</sup>, Shuai Chen<sup>1</sup>, Fanyong Zeng<sup>2</sup>, Yan Zhou<sup>2</sup>, Changlu He<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Basic Medicine, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

<sup>2</sup>Department of Massage Therapy, Dejiang County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tongren Guizhou

Received: May 22<sup>nd</sup>, 2023; accepted: Jul. 18<sup>th</sup>, 2023; published: Jul. 31<sup>st</sup>, 2023

## Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic autoimmune disease characterized by persistent recurrent synovial inflammation. The cure rate of rheumatoid arthritis (RA) is low and easy to re-

\*通讯作者。

文章引用: 罗书曼, 朱星, 陈云志, 陈帅, 曾凡勇, 周艳, 何昌禄. 中药调节中性粒细胞治疗类风湿关节炎研究进展[J]. 中医学, 2023, 12(7): 1816-1821. DOI: 10.12677/tcm.2023.127271

peat. Because the pathogenesis is unknown, there is no specific drug in clinic. Systemic autoimmune diseases are caused by immune damage that causes multiple organ damage throughout the body. Therefore, regulating the abnormal immune response of the body is the key point for RA treatment. Neutrophils, as one of the main immune cells in human body, play an important role in the pathological process of RA by secreting many cytokines. In recent years, traditional Chinese medicine has become a new research direction in the treatment of RA by regulating neutrophil activity.

## Keywords

Rheumatoid Arthritis, Chinese Herbal, Neutrophil, Neutrophil Extracellular Traps, NETs, Cytokine

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

类风湿关节炎(RA)是以关节病变为主的全身性疾病,是临床上常见的自身免疫性疾病。数据统计[1], RA的女性发病率远高于男性,主要考虑与女性雌激素水平较高有关。RA发病初期表现为关节疼痛、肿胀、晨僵等,病变后期导致患者出现关节半脱位等畸形和功能受损,甚至出现肺部疾病、心血管疾病、抑郁症等并发症,预后较差[2],其并发疾病的风险比正常人增加1.5~2倍。目前多项研究证实,中药可通过调节中性粒细胞活性抑制减缓RA的发生发展,疗效显著。

## 2. RA与中性粒细胞

中性粒细胞是血液中占比最高的白细胞,是人体先天免疫系统的重要一部分,通过分泌多种细胞因子在自身免疫性疾病、感染炎症和慢性疾病中起着重要作用。一方面可防御病原体的侵袭,另一方面机体一旦受到炎症刺激,中性粒细胞可释放蛋白酶向炎症部位进行移动,破坏病原体和宿主细胞。中性粒细胞主要通过四种方式作用于感染和炎症部位,包括形成吞噬溶酶体(phagolysosome)、分泌防御素、溶菌酶等可杀伤细菌的活性物质、产生可直接消灭病原体的超氧化物(Superoxide)、形成具有捕获杀灭病原体的中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)。

中性粒细胞可通过合成细胞因子、趋化因子、分泌多种特殊酶、形成NETs等途径在RA病理过程中扮演着重要角色[3]。中性粒细胞通过合成和释放IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-18等炎性细胞因子和CXCL1、CXCL2、CCL2等趋化因子攻击宿主关节组织,参与RA滑膜炎症和软骨破坏,促进RA炎症反应的发生发展;中性粒细胞分泌的B细胞激活因子(B-cell activating factor, BAFF)能促进B细胞成熟以及合成抗体,促进破骨细胞的激活,进而加重骨质的破坏[4];中性粒细胞能分泌释放多种特殊酶,例如髓过氧化物酶(MPO)、弹性蛋白酶(NE)、胶原酶等[5],通过活化细胞因子和受体,参与软骨损伤、抗体的形成、放大炎症反应;正常情况下,中性粒细胞只有6~18h的寿命[6],但RA疾病的关节炎微环境中大量的抑制凋亡细胞因子可延长其存活寿命,中性粒细胞凋亡的延迟阻碍炎症的消退从而导致关节处发生持续的炎症反应[7];中性粒细胞形成的NETs是自身抗原的重要来源,在RA的发病中有着重要作用,NETs是由中性粒细胞在刺激下释放到胞外的含有染色质、NE、组蛋白等内容物组成的具有捕获病原体的网状纤维组织[8],NETs促进RA患者体内的环瓜氨酸抗体的产生,增加病情炎症程度,加重RA发展。

### 3. 中药调节中性粒细胞

有学者据 RA 的中医病因病机结合现代医学认识提出 RA 的核心病因为毒邪, 归纳为“双毒学说”, 即“外感毒邪”、“内生伏毒”[9] [10]。研究证明, 中药的调节免疫、抗炎镇痛的药理作用与 RA 的病因病机相契合[11], 中医临床治疗上运用骨碎补、补骨脂、桑寄生等药物能有效保护关节受损, 缓解关节滑膜炎性病变[12]。许多中药通过调控中性粒细胞活性达到治疗 RA 的目的, 而中性粒细胞也成为研究中中药治疗 RA 的重要靶标。

#### 3.1. 主要相关因子

RA 的关节炎及损伤是由于大量免疫细胞入侵到关节滑膜组织, 介导对滑膜、软骨及骨物质的破坏[13]。中性粒细胞作为最具细胞毒性潜能的参与 RA 发病的免疫细胞, 有着举足轻重的作用, 涉及中性粒细胞影响 RA 发病的相关因子主要有 NETs、炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  等、蛋白酶 NE、MPO 等, 中性粒细胞通过多种途径参与 RA 发病过程[14]。

NETs: 是中性粒细胞产生的对病原体和机体损伤组织进行清除的纤维网状结构, 是自身抗原的来源之一[15]。NETs 是把双刃剑, 一方面可杀灭入侵的病原体, 但若 NETs 含量过多又会扩大炎症反应, 加剧组织损伤。NETs 在 RA 中促进抗瓜氨酸化抗体产生, 加剧自身免疫反应[16]。

TNF- $\alpha$ : 是参与 RA 炎症反应所有环节中出现最早、最重要的促炎细胞因子之一, 主要来源于单核巨噬细胞和中性粒细胞、成纤维细胞等释放。抗 TNF- $\alpha$  的药物治疗是通过抑制中性粒细胞迁移起到治疗作用引[17], 目前, TNF- $\alpha$  抑制剂已经在临床广泛应用于 RA 的治疗, 疗效显著[18]。

IL-6: 作为具有多种生物活性的炎性反应促发剂, 以多种形式介导炎症反应的发生, 参与多种自身免疫性疾病, 其表达水平与疾病活动性和临床表现均相关[19]。IL-6 一方面可诱导自身抗体产生, 另一方面可诱导破骨细胞前体分化成真正的破骨细胞, 引起骨关节、软骨破坏, 骨质疏松。IL-6 在体内可影响胶原诱导型小鼠 RA 的发病时间和病情程度, 调控 IL-6 的表达可有效控制 RA 的发展[20], 因而以 IL-6 为靶点研究治疗 RA 的药物也是新的研究思路。

IL-1 $\beta$ : 作为炎症和宿主细胞对感染反应最关键的促炎细胞因子, 参与增殖、分化、凋亡等多种细胞活动[21], IL-1 $\beta$  的产生与 RA 的病理变化有关, 参与 RA 滑膜炎和关节损伤, 免疫细胞及炎症因子介导着 RA 整个发病过程, 研究细胞因子抑制剂以其作为治疗 RA 的靶点, 有着至关重要的意义。

MPO: 是中性粒细胞在外界刺激下大量分泌的髓过氧化物酶, 通过产生次氯酸参与中性粒细胞灭菌作用, MPO 的强效促炎作用直接参与组织的损伤[22]。MPO 可作为类风湿性关节炎等免疫性疾病标志物, 当免疫荧光法测定结果为阳性时, 提示可能为 RA 或 SLE 等系统性免疫疾病[23], 抑制 MPO 的表达, 可对 RA 小鼠产生治疗作用。

NE: 是中性粒细胞分泌的蛋白酶之一, 是 NETs 的重要组成成分, 可通过切割胶原蛋白, 降解软骨成分, 激活细胞因子的山体加重炎症的发生[24], 可通过抑制 NETs 释放 NE 缓解 RA 患者炎症。

#### 3.2. 中药调控

内酯类(如穿心莲内酯、雷公藤甲素)、生物碱类(如汉防己甲素)、醌类(如丹参酮 IIA)、蛋白酶体抑制剂(雷公藤红素)、蒽醌类(大黄素)对 RA 有较显著的治疗效果。李晓红[7]实验研究发现经穿心莲内酯治疗的小鼠骨质受损显著缓解, 全身炎性状态得到改善, 且高剂量药物组效果好于中、低剂量组, 细胞免疫荧光实验结果显示穿心莲内酯可显著抑制中性粒细胞自噬。张珊[25]发现经丹参酮 IIA 治疗后的 RA 小鼠血清中 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的含量降低, 抑制了中性粒细胞活化; 小鼠踝关节 MPO 和 NE 的表达高于正常组小鼠, 低于 RA 模型小鼠; qPCR 和 Western Blot 和流式检测发现丹参酮 IIA 能明显减少抑制细胞凋亡信

号 Bcl-2 的表达。研究表明丹参酮 IIA 通过抑制中性粒细胞活化、促进中性粒细胞凋亡、抑制中性粒细胞迁移和募集、抑制 NETs 形成及 MPO、NE 的表达等途径减轻 RA 炎症反应的发展,为临床应用丹参酮 IIA 治疗 RA 提供了实验依据。

陆清怡[26]等研究发现中药汉防己中的生物碱汉防己甲素能有效降低弗氏完全佐剂型关节炎小鼠关节炎评分和踝关节肿胀、改善模型小鼠踝关节局部病理变化,通过减少小鼠血清中 TNF- $\alpha$  的分泌、抑制中性粒细胞促炎因子的表达、减少关节中局部中性粒细胞的浸润,调节中性粒活性达到改善 RA 病理变化的目的。孙慧娟[27]等发现升麻及其升麻单体黄肉楠碱、脱氧升麻亭、异阿魏酸能有效缓解胶原诱导型 RA 小鼠关节炎,减轻骨破坏程度。通过流式细胞仪检测小鼠骨髓及外周血中性粒细胞纯度,确定升麻的最佳用药浓度为 10%。雷公藤作为治疗 RA 的有效药物,目前已从中提取出雷公藤甲素、雷公藤红素等多种有效药物成分[28][29],袁凯[30]通过动物实验和体外细胞实验研究阐明雷公藤的有效活性成分雷公藤甲素和雷公藤红素治疗 RA 的分子机制,雷公藤甲素通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路减少炎症因子的释放,红素可调节 RA 的相关基因,为临床应用雷公藤提供了理论支撑。朱萌萌[31]研究发现大黄素可有效保护小鼠关节软骨,踝关节病理程度得到明显改善,中性粒细胞 PAD4 和 CitH3 的表达显著下降,抑制中性粒细胞自噬及 NETs 形成,提示大黄素可通过调节中性粒细胞活性治疗 RA。

#### 4. 结论

目前临床上对于 RA 的常规治疗主要是使用抗风湿药物改善病情、抗炎药物止痛及抗生素抗感染相结合,只能适当缓解患者症状,达不到根治目的,且副作用较明显,不适合作为长期用药的选择[32]。中药作为调控 RA 的免疫抑制剂由于成分多样、毒副作用少、药理作用广泛、具有多靶点效应、能降低化学免疫抑制剂毒副作用的特点,越来越受到国内外众多研究者的关注[33]。近年来的研究发现中性粒细胞与 RA 的发生发展有着密切的关系,中药可通过调节中性粒细胞数量、活性、功能等达到治疗 RA 的目的,为开发和筛选治疗 RA 的药物提供了有价值的研究依据。

#### 基金项目

贵州省教育厅滚动支持省属高校科研平台团队项目(黔教技[2022]-023 号);贵州省中医药管理局中医药、民族医药科学技术研究课题(QZYY-2021-025);黔科合基础-ZK[2022]一般 001。

#### 参考文献

- [1] 李国勇. 相关因素与膝关节骨关节炎结构中微量元素含量的关系及微量元素之间相关性研究[D]: [博士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2022.
- [2] 阿古达木, 陈薇薇, 耿利娜, 等. 从瘀论治类风湿关节炎进展[J]. 中医学报, 2021, 36(3): 533-540.
- [3] 袁凯. 雷公藤甲素、雷公藤红素通过调节中性粒细胞活性治疗类风湿关节炎的机制研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [4] Keshari, R.S., Jyoti, A., Dubey, M., *et al.* (2012) Cytokines Induced Neutrophil Extracellular Traps Formation: Implication for the Inflammatory Disease Condition. *PLoS ONE*, 7, e48111. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048111>
- [5] Chrysanthopoulou, A., Mitroulis, I., Apostolidou, E., *et al.* (2021) Neutrophil Extracellular Traps Promote Differentiation and Function of Fibroblasts. *The Journal of Pathology*, 233, 294-307. <https://doi.org/10.1002/path.4359>
- [6] 袁语泽. 基于微生物组学及代谢组学的过敏性气道炎症的发生机制研究[D]: [博士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2022.
- [7] 李晓红. 穿心莲内酯通过调节中性粒细胞活性治疗类风湿关节炎的机制研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [8] 周琦, 孙慧娟, 刘树民. 中性粒细胞胞外诱捕网的形成及其在自身免疫性疾病中的作用[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(21): 5568-5575.

- [9] 何焯, 马悦宁, 吕柳, 等. 基于“双毒学说”论类风湿关节炎病因病机[J]. 环球中医药, 2020, 13(9): 1503-1506.
- [10] 吕柳, 陈彦竹, 王奕斌, 等. 基于“双毒学说”治疗类风湿关节炎的长时医案分析[J]. 风湿病与关节炎, 2020, 9(8): 55-58.
- [11] 王文炎, 王进军, 黄裳, 等. 基于“双毒学说”探讨藤龙四土汤治疗活动期类风湿关节炎[J]. 中医学报, 2022, 37(1): 104-108.
- [12] 肖战说. 国医大师薛伯寿辨治膝骨关节炎经验及补肾壮骨方自噬相关机制研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 中国中医科学院, 2022.
- [13] De Oliveira Ferreira, R., De Brito Silva, R., Magno, M.B., *et al.* (2019) Does Periodontitis Represent a Risk Factor for Rheumatoid Arthritis? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, **11**, Article 19858514. <https://doi.org/10.1177/1759720X19858514>
- [14] O'Neil, L.J. and Kaplan, M.J. (2019) Neutrophils in Rheumatoid Arthritis: Breaking Immune Tolerance and Fueling Disease. *Trends in Molecular Medicine*, **25**, 215-227. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.12.008>
- [15] 曹文洁, 许毛, 余惠凡, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网在肾脏疾病中的作用[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2023, 52(2): 276-282.
- [16] Ribon, M., Seninet, S., Mussard, J., Sebbag, M., Clavel, C., Serre, G., Boissier, M.C., Semerano, L. and Decker, P. (2019) Neutrophil Extracellular Traps Exert both pro- and Anti-Inflammatory Actions in Rheumatoid Arthritis that are Modulated by C1q and LL-37. *Journal of Autoimmunity*, **98**, 122-131. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.01.003>
- [17] Li, B., Li, P. and Bi, L. (2020) Igaratimod Dose Dependently Inhibits the Expression of Citrullinated Proteins and Peptidylarginine Deiminases 2 and 4 in Neutrophils from Rheumatoid Arthritis Patients. *Clinical Rheumatology*, **39**, 899-907. <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04835-4>
- [18] Albiero, L.R., de Andrade, M.F., Marchi, L.F., *et al.* (2020) Immunomodulating Action of the 3-Phenylcoumarin Derivative 6,7-Dihydroxy-3-[3',4'-methylenedioxyphenyl]-Coumarin in Neutrophils from Patients with Rheumatoid Arthritis and in Rats with Acute Joint Inflammation. *Inflammation Research*, **69**, 115-130. <https://doi.org/10.1007/s00011-019-01298-w>
- [19] Malmström, V., Catrina, A.I. and Klareskog, L. (2017) The Immunopathogenesis of Seropositive Rheumatoid Arthritis: From Triggering to Targeting. *Nature Reviews Immunology*, **17**, 60-75. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.124>
- [20] Kril, I., Havrylyuk, A., Potomkina, H., *et al.* (2020) Apoptosis and Secondary Necrosis of Neutrophils and Monocytes in the Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis: A Cohort Study. *Rheumatology International*, **40**, 1449-1454. <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04642-0>
- [21] Trofimenko, A.S., Mozgovaya, E.E., Bedina, S.A., *et al.* (2021) Ambiguities in Neutrophil Extracellular Traps. Ongoing Concepts and Potential Biomarkers for Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review. *Current Rheumatology Reviews*, **17**, 283-293. <https://doi.org/10.2174/1573397116666201221113100>
- [22] Wright, H.L., Lyon, M., Chapman, E.A., *et al.* (2021) Rheumatoid Arthritis Synovial Fluid Neutrophils Drive Inflammation Through Production of Chemokines, Reactive Oxygen Species, and Neutrophil Extracellular Traps. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 584116. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.584116>
- [23] Song, W., Ye, J., Pan, N., *et al.* (2021) Neutrophil Extracellular Traps Tied to Rheumatoid Arthritis: Points to Ponder. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 578129. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.578129>
- [24] Fresneda Alarcon, M., McLaren, Z. and Wright, H.L. (2021) Neutrophils in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus: Same Foe Different M.O. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 649693. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.649693>
- [25] 张珊. 丹参酮IIA通过调节中性粒细胞活性治疗类风湿关节炎的研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [26] 陆清怡. 汉防己甲素通过调节中性粒细胞活性治疗类风湿关节炎的机制研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [27] 孙慧娟. 升麻调控中性粒细胞活性治疗类风湿关节炎的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 中国中医科学院, 2020.
- [28] 李海松, 崔瑛. 雷公藤用于大鼠类风湿性关节炎治疗中的效果分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(46): 9102-9103.
- [29] 林君容, 林兵, 宋洪涛. 雷公藤甲素与雷公藤红素的体内药动力学研究进展[J]. 中草药, 2016, 47(3): 528-532.
- [30] 袁凯. 雷公藤甲素、雷公藤红素通过调节中性粒细胞活性治疗类风湿关节炎的机制研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2017.

- 
- [31] 朱萌萌. 大黄素通过调节中性粒细胞活性治疗类风湿关节炎的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [32] Ruiz Garcia, V., Burls, A., Cabello, J.B., *et al.* (2017) Certolizumab Pegol (CDP870) for Rheumatoid Arthritis in Adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 9, CD007649.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD007649.pub4>
- [33] 林婉娜, 苏慧琳, 李慧敏, 等. 黄芪桂枝五物汤抗类风湿性关节炎的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(9): 9-15.