

虎杖苷治疗类风湿关节炎的作用机制 及虎杖苷工程化支架的应用前景

尤若楠¹, 张宁², 骆聪聪¹, 李晨阳³, 张颖⁴

(1. 河南中医药大学骨伤学院, 河南 郑州 450002;

2. 郑州澍青医学高等专科学校, 河南 郑州 450064;

3. 福建中医药大学, 福建 福州 350122;

4. 河南省洛阳正骨医院/河南省骨科医院, 河南 洛阳 471002)

摘要 类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以慢性滑膜炎、血管翳形成及进行性关节破坏为特征的自身免疫疾病,严重影响患者生活质量。虎杖苷是从中药虎杖中提取的一种天然活性成分,具有抑制炎症反应、双向调节骨代谢和保护血管内皮细胞的作用,在 RA 治疗中展现出良好的应用前景。虎杖苷与生物材料支架结合,在体外实验中能有效促进成骨分化、抑制破骨活性并减轻炎症反应,为 RA 的治疗提供了新的策略。本文概述了虎杖苷,阐述了虎杖苷治疗 RA 的作用机制,展望了虎杖苷工程化支架在 RA 治疗中的应用前景,为 RA 的临床治疗提供了参考。

关键词 关节炎, 类风湿; 虎杖苷; 虎杖(中药); 综述

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种临床常见的慢性自身免疫性疾病,其病理特征为慢性滑膜炎和血管翳形成,临床表现主要为关节肿痛、活动受限、僵硬、畸形等,致残率较高^[1]。该病好发于 30~50 岁女性,女性患病率是男性的 2~3 倍^[2]。RA 的病因尚未完全阐明,目前认为其发病是遗传易感性、免疫调节异常、内分泌失调及环境等多因素相互作用的结果。临床治疗 RA 的药物主要包括非甾体抗炎药、改善病情的抗风湿药、生物制剂和糖皮质激素。这些药物虽能有效控制病情,但存在胃肠刺激、肝肾毒性等不良反应^[3]。目前,RA 的临床治疗仍面临药物不良反应较多、个体疗效差异较大及长期疾病控制不佳等多重挑战,亟待开发更安全有效的新治疗策略,为患者提供更优的诊疗方案。

中药虎杖具有利湿退黄、清热解毒、散瘀止痛、止咳化痰的功效,其主要活性成分为虎杖苷^[4]。现代药理研究显示,虎杖苷具有抗炎、抗氧化、抗痛风、神经保护等多种作用,可用于炎症性疾病、病毒感染、痛风、神经退行性疾病等的辅助治疗^[5]。然而,针对虎杖及其活性成分在 RA 领域中的专门研究相对有限。近年来,随着虎杖苷在 RA 领域研究的深入,其在抑

制关节炎炎症和骨破坏方面的作用机制逐渐明确,展现出良好的应用前景。本文对虎杖苷治疗 RA 的作用机制及虎杖苷工程化支架在 RA 治疗中的应用进展进行综述,以期为 RA 的临床治疗提供参考。

1 虎杖苷概述

虎杖苷又称白藜芦醇苷,是从虎杖根茎中提取的活性成分,属于白藜芦醇与葡萄糖结合形成的苷类化合物。其常见衍生物主要包括反式白藜芦醇苷、反式白藜芦醇、顺式聚藜芦醇苷和顺式白藜芦醇^[6]。《中华人民共和国药典》规定,干燥虎杖药材中虎杖苷的含量不得低于 0.15%^[7]。研究表明,虎杖苷可通过干预多条关键信号通路,如 Janus 激酶(Janus kinase, JAK)-信号传导与转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)信号通路、Wnt- β 连环蛋白信号通路、叉头框转录因子 O1(forkhead box O1, FOXO1)-沉默信息调节因子 1(silent information regulator 1, SIRT1)-核因子 κ B 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor κ B ligand, RANKL)-骨保护素(osteoprotegerin, OPG)信号通路、磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)-蛋白激酶 B 信号通路、核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2)-抗氧化反应元件信号通路等,发挥抑制炎症反应、调节骨代谢平衡和保护血管内皮细胞的作用^[8]。由此可见,基于上述作用机

基金项目:河南省卫生健康中青年学科带头人资助项目(HNSWJW-2020028)

通讯作者:张颖 E-mail:1727912833@qq.com

制,虎杖苷在 RA 治疗药物的开发与应用中显示出重要的潜力。

2 虎杖苷治疗 RA 的作用机制

2.1 抑制炎症反应

RA 的发病机制尚未完全明确,但慢性炎症反应在其发生发展中发挥着重要作用,可导致关节肿痛乃至骨质流失。因此,抑制炎症反应已成为临床治疗 RA 的主要目标之一^[9]。白细胞介素(interleukin, IL)家族成员(如 IL-1 β 、IL-6 等)是 RA 发病的关键促炎介质,可导致免疫失衡、滑膜增生及骨破坏^[10]。Olivero 等^[11]研究发现,在焦磷酸钙晶体诱导的小鼠急性关节炎模型中观察到,预防性给予虎杖苷可显著降低 IL-1 β 和 C-X-C 趋化因子配体 1 的表达水平。Hu 等^[12]在前交叉韧带切断术构建的大鼠骨关节炎模型中发现,虎杖苷可抑制 IL-1 β 刺激的软骨细胞炎症反应,减少一氧化氮、前列腺素 E₂、诱导型一氧化氮合酶、环氧化酶-2、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和 IL-6 的产生。曾家顺等^[13]采用虎杖苷治疗由完全弗氏佐剂诱导的 RA 模型大鼠,结果显示各给药组大鼠血清中 TNF- α 及 IL-1 β 表达水平均显著降低,同时滑膜组织中促凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤-2 相关 X 蛋白、半胱天冬蛋白酶-3 表达上调,而抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤-2 表达下调。这说明虎杖苷可通过抑制滑膜细胞增殖、促进滑膜细胞凋亡,有效缓解 RA 大鼠关节炎症状。上述动物实验提示,虎杖苷可通过下调促炎性细胞因子的表达,有效抑制滑膜异常增殖。鉴于滑膜增生是导致关节肿胀、疼痛及活动受限的关键病理过程,且骨侵蚀为 RA 的核心破坏性表现,早期干预炎症反应对延缓 RA 疾病进展、保护关节功能至关重要。

2.2 双向调节骨代谢

RA 是一种慢性系统性自身免疫病,其特征性病理改变表现为持续性的滑膜炎,进而引发进行性骨破坏,最终导致关节结构损伤与功能丧失^[14]。虎杖苷可通过促进成骨细胞分化与增殖、抑制破骨细胞过度分化,阻断骨破坏进程,因而在 RA 治疗中具有重要潜在价值。

2.2.1 促进成骨细胞分化与增殖 成骨细胞是骨形成的主要功能细胞,负责骨基质的合成、分泌和矿化,在骨骼生长和修复中起决定性作用^[15]。在 RA 病程中,持续的炎症环境会抑制成骨细胞分化与功能,打

破“骨形成-骨吸收”的动态平衡,使骨吸收远超骨形成,最终造成不可逆的关节破坏和骨质丢失。因此,激活成骨细胞、增强骨形成功能,是干预 RA 骨破坏的重要策略,而虎杖苷恰可通过该途径发挥关键作用。Zhan 等^[16]研究发现,虎杖苷能够增加碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)阳性成骨样细胞的数量,并促进矿化结节形成,从而增强间充质干细胞的成骨分化能力。Luce 等^[17]的研究显示,虎杖苷能够诱导细胞周期 S 期停滞,促进 β 连环蛋白转位,并上调骨 ALP、骨桥蛋白和 Notch2 等的表达,从而增强成骨细胞的活性。上述研究表明,虎杖苷可通过促进成骨细胞分化并调节成骨细胞增殖,从而抑制骨破坏进程,提示其对 RA 具有潜在的治疗价值。

此外,骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMMSCs)是存在于骨髓的一类具有多向分化潜能的干细胞,它是成骨细胞的主要来源,在骨形成中发挥关键作用。Chen 等^[18]研究发现,虎杖苷通过激活骨形态发生蛋白 2-Wnt- β 连环蛋白信号通路,促进 BMMSCs 的增殖和成骨分化,具体表现为:虎杖苷能显著增强 ALP 的活性、上调 Runt 相关转录因子 2、骨桥蛋白、远端同源框基因 5、骨钙素、I 型胶原等成骨相关基因的表达。Chen 等^[19]研究发现,虎杖苷可通过激活 NRF2-抗氧化反应元件信号通路,增强 BMMSCs 对氧化损伤的抵抗力,从而抑制 H₂O₂ 诱导的细胞凋亡。Zhan 等^[20]研究发现,虎杖苷可以激活 NRF2,促进 BMMSCs 向神经样细胞分化,并减轻氧化应激损伤。综上,虎杖苷不仅能增强 BMMSCs 的成骨分化能力,还可通过多条信号通路提高其抗氧化及抗凋亡能力;然而,其具体分子机制及在 RA 骨修复中的应用仍需深入研究和验证。

2.2.2 抑制破骨细胞过度分化 在 RA 的病理进程中,破骨细胞过度分化是骨侵蚀和关节破坏的核心驱动因素。作为骨吸收的主要效应细胞,破骨细胞负责骨基质的降解;而 RA 炎症微环境使其活性异常升高,打破骨重塑平衡,导致软骨下骨及边缘骨的进行性破坏,成为 RA 患者致残的主要原因。因此,抑制破骨细胞的过度分化已成为 RA 的关键治疗策略。多项研究证实,虎杖苷对此具有显著抑制作用。Zhan 等^[16]研究发现,虎杖苷可下调破骨细胞分化标志物(降钙素受体和抗酒石酸酸性磷酸酶)的 mRNA 和蛋白表达,抑制破骨细胞的生成。冯燕陵^[21]研究发现,

白藜芦醇苷的抗氧化活性可以抑制 RANKL 的异常升高,上调 OPG 的表达,恢复 OPG 与 RANKL 的比值,从而抑制破骨细胞的生成,并减轻骨微结构的破坏。Poudel 等^[22]研究发现,白藜芦醇苷可逆转阿霉素诱导的破骨细胞分化,下调破骨细胞刺激跨膜蛋白、核因子 κ B 受体活化因子、抗酒石酸酸性磷酸酶、组织蛋白酶 K 和 T 淋巴细胞核因子 1 的表达。多项研究证实,虎杖苷通过抑制破骨细胞分化的相关通路,降低骨吸收率,从而有效延缓 RA 的骨质破坏进程。

2.3 保护血管内皮细胞

在 RA 的发病过程中,骨微血管内皮细胞 (bone microvascular endothelial cells, BMECs) 是连接炎症反应与关节破坏的关键桥梁,其功能紊乱直接加速疾病进展。因此,靶向调控 BMECs 的功能已成为 RA 治疗的关键策略,而虎杖苷正通过多重机制作用于该靶点,并展现出良好的治疗潜力。虎杖苷对 BMECs 的作用主要表现为:通过抗炎、抗氧化和抑制血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的活性,减轻血管内皮细胞的炎症反应、保护内皮屏障的完整性和抑制病理性血管的生成,从而改善 RA 滑膜微环境,延缓关节畸形的进展。孔稳稳等^[23]在脂多糖诱导的人脐静脉内皮细胞损伤模型中发现,虎杖苷呈浓度依赖性激活 JAK2-STAT3 信号通路,显著降低 IL-6、TNF- α 的表达水平,从而减轻血管内皮细胞损伤。Wu 等^[24]研究发现,虎杖苷通过激活 SIRT3,使线粒体超氧化物歧化酶 2 和亲环蛋白 D 发生去乙酰化,维持线粒体功能,从而逆转脂多糖诱导的内皮细胞高通透性及血管屏障破坏,发挥保护作用。Hu 等^[25]研究发现,虎杖苷可直接结合 VEGF,阻断 VEGF-血管内皮细胞生长因子受体 2 信号通路,从而抑制病理性血管新生。

3 虎杖苷工程化支架在 RA 治疗中的应用前景

虎杖苷作为一种具有多效活性的天然化合物,能够促进成骨细胞增殖与分化,同时抑制破骨细胞的生成及其骨吸收功能,并表现出良好的抗炎与微血管保护作用。鉴于其在 RA 治疗中的潜在价值,近年来多项研究致力于将虎杖苷与各类支架材料相结合,开发出具有新潜力的虎杖苷工程化支架。此类支架不仅能在骨缺损部位提供机械支撑、引导细胞迁移与增殖,还可实现虎杖苷的局部缓释,从而发挥多重治疗效应:抑制滑膜炎症、保护微血管完整性、促进骨形成

并抑制骨吸收。这一策略既能修复结构性损伤,又可从机制上干预 RA 的骨破坏进程,为重建骨稳态提供了一种前景广阔的工程化治疗途径。多项研究已证实此类复合材料在骨重塑过程中的积极效果。例如,Posa 等^[26]将白藜芦醇和虎杖苷分别搭载于 3D 打印聚碳酸酯支架,评估其对 BMMSCs 成骨细胞分化的影响。该实验将细胞接种于支架材料上,在成骨细胞培养基中培养 4 周,分别设置空白对照组、白藜芦醇苷处理组和虎杖苷处理组。结果表明,经白藜芦醇苷和虎杖苷处理的细胞增殖显著,细胞间相互作用增强,几乎完全覆盖了支架孔隙表面;且虎杖苷联合支架处理显著提升了细胞生成矿化基质的能力,表明白藜芦醇与虎杖苷均能有效促进 BMMSCs 的成骨分化。Lama 等^[27]则通过反相高效液相色谱监测了聚己内酯虎杖苷纳米纤维中虎杖苷的缓释动力学,并从多维度评估其生物学效应。该研究采用四氮唑盐比色法定量评估骨肉瘤细胞与 BMMSCs 的增殖活性,利用扫描电子显微镜观察细胞在材料表面的黏附形态,并通过 ALP 活性检测体系评价 BMMSCs 的成骨分化潜能。结果显示,与普通聚己内酯纳米纤维相比,生长于聚己内酯-虎杖苷支架上的骨肉瘤细胞增殖受到抑制,而对 BMMSCs 的增殖无显著影响;培养 14 d 后,聚己内酯-虎杖苷组中 2 种细胞的 ALP 活性均高于空白支架组;扫描电镜图像进一步显示,细胞在聚己内酯-虎杖苷上培养 14 d 后呈现典型的纺锤形态。该研究表明,聚己内酯-虎杖苷纳米纤维可在缓释虎杖苷的同时,抑制肿瘤细胞增殖并促进 BMMSCs 成骨分化。这些研究共同表明,虎杖苷工程化支架为 RA 的临床治疗,特别是骨缺损修复,提供了创新性的策略与方法。

4 小结

RA 作为一种临床难治的系统性自身免疫疾病,其规范化治疗仍面临诸多挑战,早期有效干预是改善预后的关键。虎杖苷具有抑制炎症反应、双向调节骨代谢和保护血管内皮细胞等多重效应,已成为治疗 RA 极具潜力的候选药物。将虎杖苷与新型生物材料结合以协同增效的策略,在体外实验中已取得良好的效果,为其临床转化提供了新的方向。为加速虎杖苷的临床转化,未来需重点推进以下研究:利用多组学与基因编辑等技术,系统解析虎杖苷的靶点作用网络及其信号通路交互机制;开展大样本、多中心、随机对照试验,验证其单用及复合材料的有效性与安全性,确

立最佳剂量方案;开发缓释、靶向或响应性递送系统,提高生物利用度,减少给药频次,提升患者依从性。总之,虎杖苷在 RA 治疗领域展现出广阔的应用前景,随着生物医学技术的不断进步,其安全、高效的临床应用有望早日实现,为 RA 的临床治疗提供新的策略。

参考文献

- [1] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(12): 201.
- [2] JANG S, KWON E J, LEE J J. Rheumatoid arthritis: pathogenic roles of diverse immune cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 905.
- [3] 尹谢添, 赵诗超, 卢绮萍, 等. 尪痹制剂治疗类风湿关节炎的研究进展[J]. 河北医药, 2024, 46(24): 3806 - 3811.
- [4] 黄崇华, 肖建军, 李志文. 基于我国虎杖苷研究的文献计量学分析[J]. 医学信息, 2024, 37(15): 8 - 14.
- [5] 梁春晓, 王珊珊, 陈淑静, 等. 虎杖化学成分及药理活性研究进展[J]. 中草药, 2022, 53(4): 1264 - 1276.
- [6] KARAMI A, FAKHRI S, KOOSHKI L, et al. Polydatin: pharmacological mechanisms, therapeutic targets, biological activities, and health benefits [J]. *Molecules*, 2022, 27(19): 6474.
- [7] 李彦冉, 闫盼盼, 周欣欣, 等. 《中华人民共和国药典》2020 年版非药用部位花类的功能及应用分析[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(12): 6776 - 6779.
- [8] 李小云, 王昊宇, 林青, 等. 虎杖苷防治衰老相关骨代谢疾病研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(7): 1069 - 1073.
- [9] 祝昌昊, 张洪鹏. 炎症相关信号通路在类风湿关节炎中的研究进展[J]. 临床荟萃, 2025, 40(5): 477 - 480.
- [10] 张菲菲, 周子皓, 王芳. 白介素在血管钙化作用机制中的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2021, 42(4): 364 - 368.
- [11] OLIVIERO F, GALOZZI P, SCANU A, et al. Polydatin prevents calcium pyrophosphate crystal-induced arthritis in mice [J]. *Nutrients*, 2021, 13(3): 929.
- [12] HU L, LUO D, ZHANG H, et al. Polydatin inhibits IL-1 β -mediated chondrocyte inflammation and ameliorates cartilage degradation: involvement of the NF- κ B and wnt/ β -catenin pathways [J]. *Tissue Cell*, 2022, 78: 101865.
- [13] 曾家顺, 董晓, 刘俊, 等. 虎杖苷对类风湿关节炎大鼠的治疗机制探究[J]. 天然产物研究与开发, 2018(30): 1681 - 1686.
- [14] CHEN S, GUO C, WANG R, et al. Monocytic MDSCs skew Th17 cells toward a pro-osteoclastogenic phenotype and potentiate bone erosion in rheumatoid arthritis [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(5): 2409 - 2420.
- [15] 王银博, 孙维佳, 李玉恒, 等. 成骨细胞能量代谢的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(8): 1232 - 1237.
- [16] ZHAN J, LUO D, ZHAO B, et al. Polydatin administration attenuates the severe sublesional bone loss in mice with chronic spinal cord injury [J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(21): 8856 - 8875.
- [17] LUCE A, LAMA S, MILLAN P C, et al. Polydatin induces differentiation and radiation sensitivity in human osteosarcoma cells and parallel secretion through lipid metabolite secretion [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 3337013.
- [18] CHEN X J, SHEN Y S, HE M C, et al. Polydatin promotes the osteogenic differentiation of human bone mesenchymal stem cells by activating the BMP2-wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112: 108746.
- [19] CHEN M, HOU Y, LIN D. Polydatin protects bone marrow stem cells against oxidative injury: involvement of nrf 2/ARE pathways [J]. *Stem Cells Int*, 2016, 2016: 9394150.
- [20] ZHAN J, LI X, LUO D, et al. Polydatin promotes the neuronal differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells in vitro and in vivo: involvement of Nrf2 signalling pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(9): 5317 - 5329.
- [21] 冯燕陵. FoxO1 介导白藜芦醇、葛根素抑制破骨细胞生成和活性的机制研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2018.
- [22] POUDEL S, MARTINS G, CANCELA M L, et al. Resveratrol-mediated reversal of doxorubicin-induced osteoclast differentiation [J]. *In J Mol Sci*, 2022, 23(23): 15160.
- [23] 孔稳稳, 韦惠珍, 徐媛颖, 等. 虎杖苷通过调节 JAK2/STAT3 信号通路改善血管内皮细胞损伤的研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2024, 49(7): 1201 - 1205.
- [24] WU J, DENG Z, SUN M, et al. Polydatin protects against lipopolysaccharide-induced endothelial barrier disruption via SIRT3 activation [J]. *Lab Invest*, 2020, 100(4): 643 - 656.
- [25] HU W H, WANG H Y, KONG X P, et al. Polydatin suppresses VEGF-induced angiogenesis through binding with VEGF and inhibiting its receptor signaling [J]. *FASEB J*, 2019, 33(1): 532 - 544.
- [26] POSA F, DI BENEDETTO A, RAVAGNAN G, et al. Bioengineering bone tissue with 3D printed scaffolds in the presence of oligostilbenes [J]. *Materials (Basel)*, 2020, 13(20): 4471.
- [27] LAMA S, LUCE A, BITTI G, et al. Polydatin incorporated in polycaprolactone nanofibers improves osteogenic differentiation [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(6): 727.