

栀子活性成分与调控类风湿关节炎作用机制研究进展

杨恋娟^{1,2}, 谢振威¹, 饶怡菲¹, 马广强¹, 聂鹤云¹, 顾楠¹, 杨超^{1*}, 刘潜^{1*}

(1. 江西中医药大学中西医结合一级学科平台, 江西 南昌 330004; 2. 江西中医药大学药学院, 江西 南昌 330004)

摘要: 类风湿关节炎的现有治疗策略常因疗效局限、不良反应及无法兼顾并发症而面临挑战。传统中药栀子富含萜类、环烯醚萜苷类、有机酸酯类等多种活性成分, 且多数报道表明其具有改善类风湿关节炎及其并发症的作用。栀子活性成分不仅可通过抑制关键促炎信号通路直接抑制滑膜炎症反应与增生, 还能通过调控免疫微环境改善血管新生和免疫细胞动态平衡。除此之外, 栀子活性成分还能调控成骨/破骨稳态, 并通过调节肠道菌群改善类风湿关节炎。其复方制剂也展现出广阔的类风湿关节炎治疗前景。本文系统梳理栀子及其活性成分干预类风湿关节炎的分子机制及药效物质基础, 重点阐释其多信号通路协同作用特征, 以期开发基于栀子活性成分的新型抗类风湿关节炎药物提供理论依据。

关键词: 栀子; 活性成分; 多靶点; 类风湿关节炎

中图分类号: R284.1; R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)07-2327-08

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.07.027

类风湿关节炎是最常见的慢性自身免疫性疾病之一, 其典型表现为对称性关节炎及炎症标志物水平异常升高^[1]。据统计, 全球类风湿关节炎患者约 3.55 亿, 其中我国内地患病率约为 0.42%, 总人数高达 500 万^[2]。患病后若未及时干预, 可致关节畸形、功能障碍, 并引发多系统受累^[3]。类风湿关节炎的发病机制复杂, 涉及遗传、环境、感染及免疫等多种因素的相互作用^[4]。甲氨蝶呤作为传统抗风湿药物的代表, 是治疗类风湿关节炎的标准药物^[5], 其他药物还包括非甾体抗炎药、糖皮质激素、生物抑制剂等。尽管现有药物在类风湿关节炎治疗中取得了一定进展, 但部分患者仍面临疗效欠佳、耐药或停药反跳等问题^[6], 且部分药物疗效与诱发或加重并发症风险之间的关系尚存争议^[7-8]。

近年来, “瘀瘀致痹”学说指出血瘀痰凝致经脉痹阻是类风湿关节炎进展的关键, 临床证实活血化瘀药可改善关节微循环并抑制滑膜血管翳形成^[9-10]。栀子 是 茜 草 科 植 物 栀 子 *Gardenia Jasminoides* Ellis 的干燥成熟果实。栀子作为药食同源中药, 安全性较高, 临床报道其具有化瘀消肿、

凉血解毒之效; 其含有的萜类、有机酸酯类、黄酮类等活性成分被证实具有抗炎、清热、多器官保护作用^[11]。因此, 本文旨在阐述栀子主要活性成分改善类风湿关节炎的作用机制, 以期后续栀子的深入研究和药物开发奠定理论基础。

1 栀子化学成分

栀子作为临床常用中药, 其生物活性成分复杂, 主要包括萜类、有机酸酯类、黄酮类、多酚及多糖等, 因而具有广泛的药理作用。

1.1 萜类 栀子中的萜类成分主要包括环烯醚萜类、单萜、二萜、三萜等。其中, 环烯醚萜类是栀子属植物的特征性成分, 而栀子苷则是环烯醚萜类中发挥生物活性的主要物质。2025 年版《中国药典》将其含量作为控制栀子质量的核心指标。栀子的主要药理活性表现为抗炎、降血糖、降血压、保肝利胆等作用^[12-13]。周聪等^[14]基于 UPLC-MS/MS 法定量分析了栀子中的萜类成分, 发现栀子苷、京尼平酸、去乙酰车叶草苷酸甲酯、藏红花酸、西红花苷等成分含量较高, 结构式见图 1。

1.2 有机酸酯类 栀子中的有机酸酯类成分主要为绿原酸各类异构体, 主要由单咖啡酰奎尼酸和二

收稿日期: 2026-03-09

基金项目: 国家自然科学基金 (82560806); 江西省自然科学基金 (20242BAB20454); 江西省职业早期青年科技人才培养专项 (20244BCE52052)

作者简介: 杨恋娟 (2000—), 女 (侗族), 硕士在读, 从事中药抗炎免疫药理研究。E-mail: 2316273228@qq.com

*** 通信作者:** 杨超 (1995—), 男, 博士, 副教授, 从事中药抗炎免疫药理研究。E-mail: yangchaomedicine@163.com

刘潜 (1971—), 男, 博士, 教授, 从事中西医结合基础研究。E-mail: 20210008@jxutcm.edu.cn

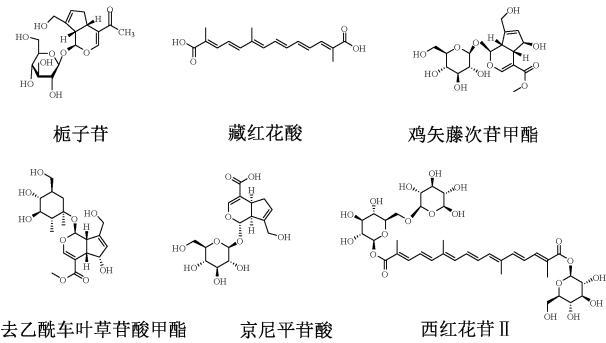


图 1 栀子萜类代表成分化学结构式

咖啡酰奎尼酸组成，其中熊果酸和绿原酸为主要活性成分^[15]。研究显示，该类成分具有抗炎、抗氧化、心脏保护等作用^[16]。He 等^[17]采用在线 HPLC-ABTS 和 HPLC-DAD-MS/MS 探究栀子提取物中的自由基清除剂，共鉴定得到 5-咖啡酰奎宁酸、3, 4-二咖啡酰奎宁酸、3, 5-二咖啡酰奎宁酸等 9 个化合物。代表成分结构式见图 2。

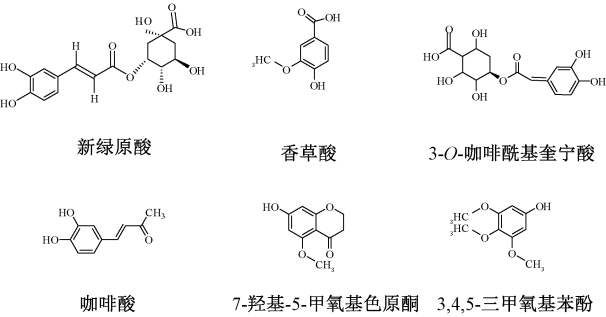


图 2 栀子有机酸酯类代表成分化学结构式

1.3 黄酮类 芦丁与槲皮素是栀子果实中含量较高的黄酮类成分，作为介导抗炎效应的关键活性物质，具有抗炎、抗肿瘤、降血糖等多种功效^[18]。杨前东^[19]从栀子花中分离出山柰酚、山柰酚-3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷、5, 6, 7, 8, 4'-五甲氧基黄酮等 19 个黄酮类化合物。代表成分结构式见图 3。

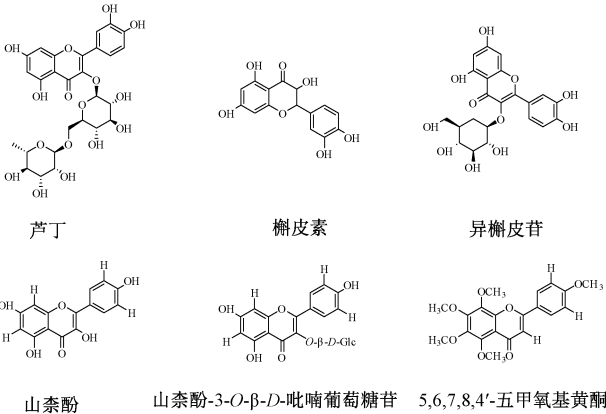


图 3 栀子黄酮类代表成分化学结构式

1.4 其他 栀子其他活性成分还包括多酚、多糖、挥发油等。现代药理学研究显示，多酚、多糖等成分均具有抗氧化活性^[20-21]。代表成分结构式见图 4。

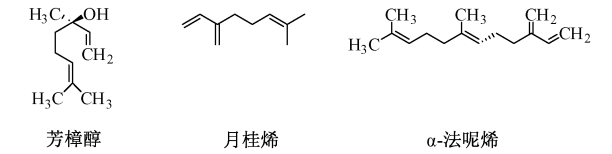


图 4 栀子其他成分化学结构式

2 栀子干预类风湿关节炎作用机制

2.1 抗氧化应激与抗炎 氧化应激与炎症反应在类风湿关节炎病理进程中相互促进，形成恶性循环。活性氧（reactive oxygen species, ROS）等氧化性物质不仅能直接损伤关节组织，更是激活核因子-κB（nuclear factor kappa-B, NF-κB）和分裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MAPK）等关键炎症信号通路的重要激活因子，进而促使肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α, TNF-α）、白细胞介素（interleukin, IL）-1β、IL-6 等促炎因子大量释放，持续加剧滑膜炎症反应^[22-25]。针对这一循环，栀子的多种活性成分展现出协同的抗氧化与抗炎作用，但其作用机制和侧重点在不同成分间既有重叠又各有特色。从信号通路上看，栀子活性成分对 NF-κB 和 MAPK 信号通路的抑制具有普遍性，但干预的层次多样。例如，栀子苷除直接抑制 MAPK 信号通路外^[22]，还可通过上调微核糖核酸-124a（microRNA-124a, miRNA-124a）间接阻断 Ras/细胞外信号调节激酶 1/2（extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2）信号通路^[23]，并调控 Ras 同源物 A（Ras homolog A, RhoA）/p38 MAPK/NF-κB 信号轴，从多节点抑制炎症级联反应^[24]。相较之下，黄酮类成分，如芦丁、金丝桃苷，更侧重于直接抑制 NF-κB 信号通路，减轻关节软骨侵蚀^[26-28]；而槲皮素能同时抑制 ERK/NF-κB 信号通路，减少环氧合酶-2（cyclooxygenase-2, COX-2）、前列腺素 E2（prostaglandin E2, PGE2）的生成，实现对炎症反应与氧化损伤的双重抑制作用^[29-30]。此外，异绿原酸通过抑制 NOD 样受体蛋白 3（NOD-like receptor protein 3, NLRP3）炎性复合体的激活及 NF-κB 磷酸化水平，减轻胶原诱导型关节炎大鼠的炎症反应^[31]。这表明栀子中的不同成分虽共享核心靶点，但具体作用路径存在差异，可能构成其多途径协同的药理基础。从细胞功能层面看，成分间

的协同效应更为明显。槲子苷与异绿原酸 A 均能抑制滑膜成纤维细胞（fibroblast-like synoviocytes, FLS）的异常活化，但前者主要抑制增殖与信号传导^[22-24]，后者则剂量依赖性地抑制 FLS 的迁移和侵袭，并降低 TNF- α 水平^[25]。这种对 FLS 不同恶性行为的针对性抑制可从多个环节共同缓解滑膜炎性破坏。此外，槲子活性成分的抗氧化作用对类风湿关节炎并发症具有治疗潜力。例如，槲子苷可通过抑制 NLRP3 炎性体的激活减轻系统性炎症反应^[32]；槲子多糖则通过转化生长因子- β 1（transforming growth factor- β 1, TGF- β 1）/SMAD 家族成员 3（SMAD family member 3, Smad3）信号通路缓解类风湿关节炎相关肺纤维化模型中的氧化损伤^[33]。这些发现拓展了人们对槲子不仅在关节局部、也在全身性并发症中发挥抗氧化与抗炎作用的认知。综上所述，槲子并非通过单一成分或孤立靶点干预类风湿关节炎，而是通过多组分、多信号通路、多细胞功能的协同作用，同时抑制氧化应激源头、阻断关键炎症信号传导、调节免疫细胞功能，从而在多层次干预类风湿关节炎的核心病理环节。

2.2 改善免疫微环境 类风湿关节炎的病理进程与免疫微环境紊乱密切相关，异常血管生成与免疫细胞功能失调是两大核心环节。滑膜微环境中的生长因子会驱动异常血管生成，其中主要包括血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）、血小板衍生生长因子（platelet-derived growth factor, PDGF）、粘附因子、血管生成素-2（angiopoietin-2, Ang-2）、基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases, MMPs）、巨噬细胞移动抑制因子（macrophage migration inhibitory factor, MIF）等促血管生成因子，它们通过激活血管内皮细胞增殖与迁移，形成紊乱的微血管网络，加速炎症浸润及血管翳形成，最终破坏关节^[34-35]。此外，类风湿关节炎的发病还与巨噬细胞、中性粒细胞及 T/B 淋巴细胞等多种免疫细胞相关，其分泌的大量细胞因子与趋化因子会导致持续的关节炎症与损伤^[36]。

槲子活性成分通过多靶点、多信号通路协同调控异常血管生成与免疫细胞功能紊乱，其不同成分间的作用机制具有互补性。在抑制病理性血管新生方面，绿原酸靶向缺氧诱导因子-1（hypoxia inducible factor-1, HIF-1）/蛋白激酶 B（protein kinase B, Akt）信号通路^[37]；槲子苷通过抑制鞘氨醇-1-磷酸（sphingosine-1-phosphate, S1P）/S1PR1/3/磷脂酶 C β 3（phospholipase C β 3,

PLC β 3）/Ca²⁺、磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K）/Akt 等信号通路^[38-39]；槲皮素则调控 Toll 样受体 4（Toll-like receptor 4, TLR4）/NF- κ B 信号通路^[40]，三者虽作用于不同的上游信号节点，但最终均通过降低 VEGF、Ang-2 等血管生成标志物的水平来改善血管新生。此外，熊果酸据报道可通过 c-Jun 氨基末端激酶（c-Jun N-terminal kinase, JNK）/特异性蛋白 1（specific protein 1, SP1）信号通路促进类风湿关节炎 FLS 的凋亡，进而保护受损关节，这一发现也为其他侵袭性疾病中细胞凋亡的研究提供了新思路^[41]。在免疫调节方面，槲子苷不仅可通过抑制 Janus 激酶（Janus kinase, JAK）/信号转导和转录激活因子（signal transducer and activator of transcription, STAT）信号通路调控巨噬细胞极化，还能诱导 T 细胞分化，从而纠正类风湿关节炎早期免疫失衡^[42-43]。熊果酸则可直接靶向抑制 T 细胞、B 细胞功能，进而降低炎症因子水平和氧化应激标志物水平^[44]。绿原酸聚焦于 NF- κ B 信号通路调节 B 细胞活化发挥抗炎作用^[45]。槲皮素则通过促进张力蛋白同源蛋白（phosphatase and tensin homolog, PTEN）/PI3K、JNK/NF- κ B 等信号通路调控巨噬细胞表型转换，并广泛抑制炎症因子水平^[46-47]。大量研究表明，槲子多糖可通过调控 NF- κ B、PI3K/Akt 等炎症信号通路发挥抗类风湿关节炎作用；其纳米制剂更能靶向关节，清除活化巨噬细胞，并降低促炎因子水平，提示槲子多糖具有治疗类风湿关节炎的潜力^[48]。综上所述，槲子中具有抗类风湿关节炎作用的成分通过抑制 S1P/S1PR1/3/PLC β 3/Ca²⁺、PI3K/Akt、HIF-1/Akt、TLR4/NF- κ B、JNK/SP1、JAK/STAT 等信号通路协同抑制病理性血管新生，纠正免疫细胞功能紊乱，共同重塑类风湿关节炎关节免疫微环境。

2.3 调控破骨/成骨细胞动态平衡 类风湿关节炎的骨质破坏核心在于炎症微环境下破骨细胞介导的骨吸收与成骨细胞介导的骨形成之间的失衡；此外，抗类风湿关节炎药物引发的骨质疏松等不良反应也进一步加剧骨代谢紊乱。槲子活性成分可多靶点干预此过程，重塑骨代谢稳态。在促进骨形成方面，槲子苷通过激活胰高血糖素样肽-1 受体（glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R）表达，进而调控下游 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）信号通路，以增强成骨细胞自噬，并通过 AMPK/mTOR/

固醇调节元件结合蛋白 2（sterol regulatory element binding protein 2, SREBP2）信号通路抑制胆固醇累积，进而促进成骨细胞分化；其还激活核因子红系 2 相关因子 2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2）以拮抗 NF- κ B 信号通路，进一步抑制成骨细胞凋亡^[49-51]。藏红花素则通过激活 PI3K/Akt 及 Nrf2/谷胱甘肽过氧化物酶 4（glutathione peroxidase 4, GPX4）信号轴，抑制成骨细胞的铁死亡与凋亡，并升高血清骨钙素（osteocalcin, OC）、碱性磷酸酶（alkaline phosphatase, ALP）等骨代谢及骨形成标志物的水平^[52-53]。在抑制骨吸收方面，绿原酸与槲皮素通过抑制 NF- κ B 受体活化因子配体（receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL）信号通路介导的骨髓巨噬细胞中破骨细胞分化，从而减轻骨损伤^[54-55]；京尼平苷酸能降低靶基因 c-Fos 及活化 T 细胞核因子 1（nuclear factor of activated T-cells cytoplasmic 1, NFATc1）等关键转录因子水平，抑制破骨细胞生成^[56]；槲皮素通过抑制 NLRP3 炎症小体活化及自噬途径限制破骨细胞功能^[57]；熊果酸则通过降低关节局部 RANKL 表达间接抑制破骨细胞活性，从而改善骨侵蚀^[58]。综上所述，这些成分共同对 PI3K/Akt/mTOR、AMPK/mTOR/SREBP2、NF- κ B、Nrf2/GPX4、RANKL 等信号网络进行系统调控，在代谢平衡、炎症控制、氧化应激缓解、骨稳态调节等多层面发挥网络化调控作用。

2.4 调节肠道菌群 肠道菌群失调是类风湿关节炎免疫紊乱的重要诱因。典型表现包括致病菌（如鲁米诺球菌）数量增加，而有益菌（如罗斯伯利亚菌属）数量减少。这种菌群失衡可促进 IL-6、

TNF- α 等促炎因子的产生，从而加重类风湿关节炎的发生与发展^[59]。槲子及其活性成分可通过多途径重塑肠道微生态稳态，经“肠-关节轴”发挥全身性抗炎及骨保护作用。现有研究显示，槲子具有多层面的调节效应。在菌群组成结构上，槲子粗提物及其活性成分槲皮素能特异性富集乳酸杆菌属、阿克曼氏菌属、布劳特氏菌属等产短链脂肪酸有益菌的相对丰度^[60]。在代谢调控上，槲子被证实可通过调节法尼醇 X 受体（farnesoid X receptor, FXR）信号通路，逆转胆汁酸代谢失衡；同时，槲子粗提物也与 α -亚麻酸代谢、甘油磷脂代谢、淀粉和蔗糖代谢等信号通路的调节相关^[61]。在免疫调节上，槲子多糖通过重塑肠道菌群及其代谢产物，间接抑制 TLR4/髓样分化因子 88（myeloid differentiation factor 88, MyD88）/NF- κ B 等关键炎症信号通路，从而降低促炎因子水平^[62]。此外，槲皮素、熊果酸等其他槲子活性成分也被报道可通过抑制肠道炎症反应、增强肠道屏障功能等方式纠正菌群失调，共同维护肠道微环境稳定^[63-64]。上述研究表明，槲子可能通过其多组分协同调控 α -亚麻酸代谢、甘油磷脂代谢等关键代谢信号通路，并干预 TLR4/MyD88/NF- κ B 等炎症信号传导，从而系统调节肠道菌群的结构与功能。该作用为从肠道微生态角度探索类风湿关节炎的治疗策略提供了新的机制依据和研究方向。

类风湿关节炎发病机制复杂，其治疗方式存在多样化，中药成分在防治类风湿关节炎中展现出了巨大潜力。其中，槲子对类风湿关节炎的防治是全方位、多靶点的，槲子可通过多种信号通路协同作用防治类风湿关节炎。见表 1、图 5。

表 1 槲子抗类风湿关节炎成分及多靶点协同作用机制

病理环节	活性成分	研究对象	剂量	关键靶点与信号通路	协同作用关系	整合效应	文献
抑制炎症-氧化应激循环	槲子苷	佐剂性关节炎大鼠; TNF- α 诱导的人类风湿关节炎 FLS; 佐剂性关节炎大鼠; 脂多糖诱导的 FLSs	30, 60, 120 mg/kg; 25, 50, 100 μ g/mL; 50 μ mol/L; 25、50、100 μ g/mL	同时抑制 MAPK、Ras-ERK1/2、NF- κ B 等信号轴	对同一信号网络的多节点抑制, 奠定抗炎基础	从源头抑制 FLS 活化与促炎因子风暴	[22-24]
	芦丁、金丝桃苷	完全弗式佐剂大鼠; 人类风湿关节炎 FLS; 胶原诱导性关节炎小鼠	5, 10, 15 mg/kg; 10、50, 100 μ mol/L; 25、50 mg/kg	直接抑制 NF- κ B 信号通路	与槲子苷等共同强化对 NF- κ B 信号通路的抑制		[26-27]
	槲皮素	佐剂性关节炎大鼠	150 mg/kg	抑制 ERK/NF- κ B 及下游 COX-2/PGE2 信号通路	在抗炎基础上, 增加镇痛信号通路抑制		[29]
	异绿原酸 A	胶原诱导性关节炎大鼠	50, 100 mg/kg	抑制 NLRP3 炎症小体、NF- κ B 信号通路	提供对焦亡途径的关键抑制, 与槲子苷协同覆盖更广炎症程序		[31]
重塑免疫与血管微环境	绿原酸	鸡胚绒毛尿囊膜; 人脐静脉内皮细胞	20, 50, 100 μ g/mL	抑制 HIF-1 α /VEGF 信号通路	与槲子苷作用于不同促血管信号, 形成互补抑制	抑制血管增生, 恢复免疫稳态	[37]

续表 1

病理环节	活性成分	研究对象	剂量	关键靶点与信号通路	协同作用关系	整合效应	文献
	栀子苷	佐剂性关节炎大鼠; IL-4、IL-13 处理的 RAW264.7 巨噬细胞	60、120 mg/kg; 10、25 μmol/L	调控 S1P/Ang-2 抑制血管新生; 通过 JAK/STAT 信号通路调节巨噬细胞极化	同时干预异常血管新生与固有免疫失衡两大核心		[38,42]
	槲皮素	脂多糖诱导的 RAW264.7 巨噬细胞	40、80 μmol/L	抑制 VEGF 信号通路, 促进巨噬细胞向 M2 型极化	在血管与免疫细胞调节上与栀子苷协同		[46]
调控骨代谢平衡	栀子苷	地塞米松诱导的骨质疏松大鼠	50、100 mg/kg	激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 促进成骨	靶向增强骨修复能力, 为对抗骨破坏提供正向平衡	双向调节, 缓解骨侵蚀与骨质流失	[49]
	绿原酸、槲皮素	去卵巢骨质疏松大鼠; NF-κB 受体活化因子配体诱导 RAW264.7 细胞	0.1~10 μg/mL; 0.1、1、5 μmol/L	抑制 RANKL 信号通路, 阻断破骨细胞分化	专注于抑制骨破坏端, 与栀子苷的促骨形成形成双向协同		[54-55]
调节肠道-关节轴	栀子提取物、多糖	高脂饮食大鼠	200 mg/kg	调节菌群; 抑制 TLR4/MyD88/NF-κB 信号通路	从肠道源头降低全身炎症负荷, 为关节局部治疗创造有利条件	降低系统性炎症, 源头干预	[60,62]
	槲皮素	骨关节炎大鼠	100 mg/kg	改善菌群结构, 增加有益代谢物	与多糖共同优化肠道微生态, 协同发挥全身抗炎作用		[64]

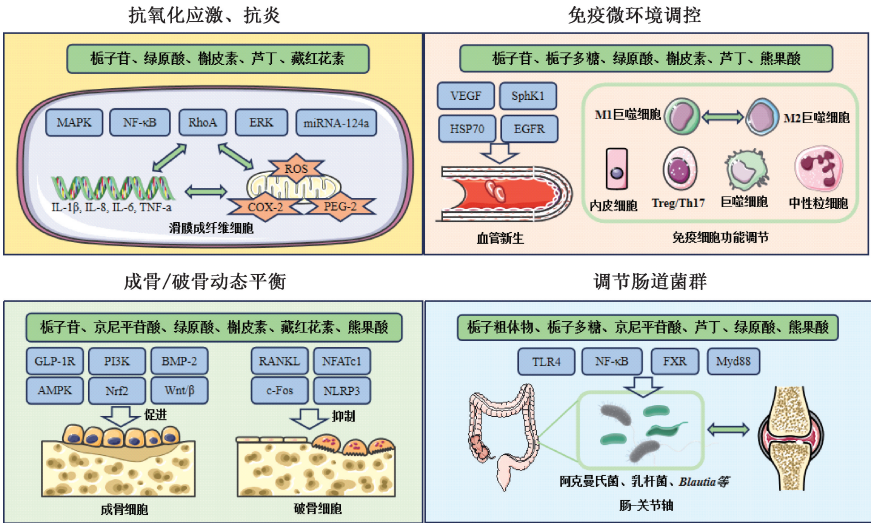


图 5 栀子活性成分多靶点调控类风湿性关节炎的作用机制

3 栀子复方制剂在类风湿关节炎中的应用

栀子作为我国传统中药，常与其他药物配伍，以复方制剂的形式用于类风湿关节炎的治疗。黄连解毒汤最早记载于葛洪的《肘后备急方》，已有一千七百余年的应用历史。该方剂由黄连、黄芩、黄柏、栀子组成，主要用于实热火毒、三焦热盛之证。现代药理学研究表明，黄连解毒汤具有抗炎、抗氧化、神经保护等功效^[65]。揭珊瑚等^[66]建立胶原诱导性关节炎小鼠模型，给予黄连解毒汤水煎剂干预。结果显示，小鼠关节炎肿胀程度减轻，关节中促炎因子水平降低，提示该方剂可有效改善模型小鼠的关节病变与骨破坏。三子汤是由川楝子、诃子、栀子组成的蒙药基础方剂，具有清热、凉血、解毒等功效。现代药理学证实，该方剂可通过干预

PI3K/Akt、MAPK、Ras 信号通路，缓解胶原诱导性关节炎小鼠的滑膜炎症与骨破坏^[67]。黄芩清热除痹胶囊是治疗类风湿关节炎的重要中药制剂，由黄芩、栀子、铁线莲、薏苡仁、桃仁组成。该胶囊可通过抑制 p38 MAPK 信号通路，减少中性粒细胞外诱捕网（neutrophil extracellular traps, NETs）形成及炎症反应，并阻断中性粒细胞与 FLS 的相互作用，从而改善类风湿关节炎的病理进程^[68]；此外，其还能通过抑制磷酸化鞘氨醇激酶 1（phosphorylated sphingosine kinase 1, p-SphK1）及 S1P 的释放，进而降低 FLS 的炎症水平^[69]。

4 结语与展望

多靶点干预是中药及天然产物在抗类风湿关节炎治疗中的核心特点与优势。不同单味药因其药性

成分的差异，呈现出各异的作用机制与特点。例如，雷公藤甲素主要通过调控 TLR4/NF-κB、MAPKs 及骨保护素（osteoprotegerin, OPG）/RANKL 信号通路，深度抑制炎症与骨侵蚀^[70]。白芍总苷则侧重免疫调节，通过抑制 NF-κB 与调节 Wnt 信号通路缓解症状^[71]。相比之下，栀子抗类风湿关节炎呈现“多靶点”协同特点，其活性成分栀子苷不仅能覆盖上述信号通路，还广泛涉及 NLRP3 炎症小体、PI3K/Akt、JAK/STAT 及自噬与氧化应激等多个关键生物学过程。

本文系统综述了栀子及其活性成分通过抗氧化应激、抗炎，改善免疫微环境紊乱，调控破骨/成骨细胞动态平衡，调节肠道菌群等多种途径协同发挥抗类风湿关节炎作用，拓展了类风湿关节炎治疗的全身干预视角。临床常用的含栀子复方也通过现代药理学研究证实了其多途径抗类风湿关节炎的疗效。

尽管栀子在治疗类风湿关节炎方面展现出良好潜力，但目前仍存在一些关键问题有待突破。首先，在分子机制层面，虽然已有研究确认栀子中的活性成分可通过 NF-κB、MAPK 等信号通路发挥作用，但具体调控细节尚未完全明确。例如，绿原酸如何在体内精准抑制 B 细胞活化因子，栀子苷对 ERK1/2、JNK、p38 MAPK 信号通路的协同调控网络仍缺乏系统阐释。未来需借助基因编辑、高通量技术等方法，从多信号通路互作的角度全面揭示其作用机制。其次，现有研究高度依赖细胞和动物模型，缺乏针对临床患者的直接证据，且多数动物模型未能完整模拟人类类风湿关节炎的复杂病理特征。因此，有必要推动更贴近人类疾病的动物模型（如非人灵长类模型）的应用，并开展大规模临床试验。此外，当前研究多聚焦于类风湿关节炎急性期，对疾病预防和缓解期的长期干预效果仍证据不足，未来可基于药物基因组学建立个体化疗效预测模型。另一方面，栀子多成分间的效-毒平衡问题及部分成分（如槲皮素）溶解度低、生物利用度差等缺陷也制约了其应用。为此，应在 2025 年版《中国药典》规定的剂量与时间范围内使用，利用代谢组学技术观察栀子干预的整体效应，并通过中药配伍、炮制减毒、剂型改良等方式降低毒性；同时，对槲皮素等成分进行结构修饰，改善其溶解性与活性。栀子苷具有多靶点药理活性，其新型给药系统（如温敏凝胶）的开发为拓展非口服途径提供了方向，但相关研究仍处于工艺制备阶段，尚需

进行系统性的药效与药动学评估。综上所述，栀子作为抗类风湿关节炎的候选中药前景广阔，但仍需在机制深度、临床转化、药物安全性及剂型创新等方面深入研究，以进一步推动其成为临床防治类风湿关节炎的安全有效制剂。

参考文献：

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

[2] 郑寅涛, 曹 岗, 吴 鑫. 山茱萸-白芍酒炙配伍前后通过调节 OPG/RANKL/RANK 信号通路抗类风湿性关节炎药效机制研究[J]. *中草药*, 2022, 53(10): 3084-3092.

[3] Misra D P. Clinical manifestations of rheumatoid arthritis, including comorbidities, complications, and long-term follow-up [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2025, 39(1): 102020.

[4] 田杰祥, 王 钢, 王 佳, 等. 中医外治法治疗类风湿关节炎滑膜炎研究进展[J]. *陕西中医*, 2020, 41(1): 131-133.

[5] 姜 平, 常 岑, 许林帅, 等. 类风湿关节炎治疗的进展与挑战[J]. *中国药学杂志*, 2024, 59(3): 200-209.

[6] 李小心, 王田玲, 余 菲, 等. 类风湿关节炎缓解后维持治疗方案的研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2015, 20(7): 797-802.

[7] Ibfelt E H, Jacobsen R K, Kopp T I, *et al.* Methotrexate and risk of interstitial lung disease and respiratory failure in rheumatoid arthritis; a nationwide population-based study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(1): 346-352.

[8] Kiely P, Busby A D, Nikiphorou E, *et al.* Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(5): e028466.

[9] 周作文. 中医“脾主运化”理论核心术语研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2015.

[10] 谷绍飞, 陈 苗, 李 艳. 国医大师李济仁教授治疗类风湿关节炎用药规律研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 2017, 24(9): 87-90.

[11] 张嘉豪, 呼 田, 周雪薇, 等. 栀子药理作用及临床应用研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2024, 26(5): 93-98.

[12] 赵倩娜, 崔红倩, 申 远. 栀子的化学成分及药理作用研究进展[J]. *新乡医学院学报*, 2024, 41(11): 1090-1096.

[13] 马双成, 许纪锋, 陈 波. 2015 年版《中国药典》中药标准物质分析图谱[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017.

[14] 周 聪, 周 利, 李 翔, 等. UPLC-MS/MS 法测定栀子中 14 个萜类成分的含量[J]. *中药材*, 2022, 45(7): 1644-1649.

[15] 薛士梅. 中药栀子有效成分及药理作用研究进展[J]. *中国城乡企业卫生*, 2022, 37(5): 59-61.

[16] 夏慧敏, 张慧文, 刘 宏, 等. HPLC-Q-Exactive-MS/MS 快速鉴定蒙药三子散化学成分[J]. *中国现代应用药学*, 2023, 40(21): 3005-3014.

[17] He W H, Liu X A, Xu H G, *et al.* On-line HPLC-ABTS screening and HPLC-DAD-MS/MS identification of free radical scavengers in Gardenia (*Gardenia jasminoides* Ellis) fruit extracts[J]. *Food Chem*, 2010, 123(2) : 521-528.

[18] 代亚萍, 邓凯波, 周 伟, 等. 栀子果功能成分及干燥技术研究进展[J]. 食品工业科技, 2019, 40(21) : 300-306.

[19] 杨前东. 栀子花的化学成分及其 α -糖苷酶抑制活性研究[D]. 宜春: 宜春学院, 2021.

[20] Guo Y, Cheng Y N, Zheng B, *et al.* Structural characterization and immunomodulatory activity of a novel pectin polysaccharide extracted from *Gardenia jasminoides* fruit[J]. *Carbohydr Polym*, 2025, 369: 124337.

[21] Uddin R, Saha M R, Subhan N, *et al.* HPLC-analysis of polyphenolic compounds in *Gardenia jasminoides* and determination of antioxidant activity by using free radical scavenging assays[J]. *Adv Pharm Bull*, 2014, 4(3) : 273-281.

[22] Li F, Dai M M, Wu H, *et al.* Immunosuppressive effect of geniposide on mitogen-activated protein kinase signalling pathway and their cross-talk in fibroblast-like synoviocytes of adjuvant arthritis rats[J]. *Molecules*, 2018, 23(1) : 91.

[23] Wang Y, Dai L, Wu H, *et al.* Novel anti-inflammatory target of geniposide: Inhibiting Itg β 1/Ras-Erk1/2 signal pathway *via* the miRNA-124a in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 65: 284-294.

[24] Deng R, Li F, Wu H, *et al.* Anti-inflammatory mechanism of geniposide: Inhibiting the hyperpermeability of fibroblast-like synoviocytes *via* the RhoA/p38MAPK/NF- κ B/F-actin signal pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 105.

[25] 刘 杨, 王永萍, 刘 明, 等. 异绿原酸 A 抑制 TNF- α 引起的 MH7A 人成纤维细胞样滑膜细胞的增殖和迁移并促进其凋亡[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2020, 36(8) : 693-698.

[26] Sun C L, Wei J, Bi L Q. Rutin attenuates oxidative stress and proinflammatory cytokine level in adjuvant induced rheumatoid arthritis *via* inhibition of NF- κ B[J]. *Pharmacology*, 2017, 100(1-2) : 40-49.

[27] Jin X N, Yan E Z, Wang H M, *et al.* Hyperoside exerts anti-inflammatory and anti-arthritic effects in LPS-stimulated human fibroblast-like synoviocytes *in vitro* and in mice with collagen-induced arthritis[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(5) : 674-686.

[28] Forouzanfar F, Pourbagher-Shahri A M, Ahmadzadeh A M. Rutin attenuates complete Freund's adjuvant-induced inflammatory pain in rats[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2025, 28(3) : 332-339.

[29] Gardi C, Bauerova K, Stringa B, *et al.* Quercetin reduced inflammation and increased antioxidant defense in rat adjuvant arthritis[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2015, 583: 150-157.

[30] Haleagrahara N, Miranda-Hernandez S, Alim M A, *et al.* Therapeutic effect of quercetin in collagen-induced arthritis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 90: 38-46.

[31] 刘 杨, 段学清, 严福林, 等. 异绿原酸 A 抑制 NLRP3 炎性复合体/NF- κ B 活化减轻胶原诱导型关节炎大鼠炎症反

应[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(10) : 1415-1419.

[32] Hu Y L, Kong Y F, Zhang A Y, *et al.* Structural characterization of an active polysaccharide from *Gardenia jasminoides* and its anti-pulmonary fibrosis effect associated with TGF- β 1/Smad3 signaling pathway[J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 330(Pt 4) : 148272.

[33] Wei Y, Liu C, Li L J. Geniposide improves bleomycin-induced pulmonary fibrosis by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and modulating metabolism[J]. *J Funct Foods*, 2023, 104: 105503.

[34] 徐 烨, 李思源, 王瑜茹, 等. 中药抑制类风湿性关节炎滑膜血管生成研究进展[J]. 山西中医药大学学报, 2024, 25(4) : 467-472.

[35] 胡泽玉, 赵 芳, 陈 晶, 等. 促血管生成因子调控类风湿关节炎血管翳生成的分子机制及中药干预作用[J]. 中国药理学通报, 2025, 41(8) : 1401-1406.

[36] Gan P R, Wang R H, Deng R, *et al.* Geniposide inhibits SphK1 membrane targeting to restore macrophage polarization balance in collagen-induced arthritis mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 933: 175271.

[37] Park J J, Hwang S J, Park J H, *et al.* Chlorogenic acid inhibits hypoxia-induced angiogenesis *via* down-regulation of the HIF-1 α /AKT pathway[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2015, 38(2) : 111-118.

[38] Gan P R, Wu H, Zhu Y L, *et al.* A new look at angiogenesis inhibition of geniposide in experimental arthritis by blocking angiopoietin-2 exocytosis[J]. *Phytother Res*, 2024, 38(3) : 1245-1261.

[39] Bu Y H, Wu H, Deng R, *et al.* The anti-angiogenesis mechanism of Geniposide on rheumatoid arthritis is related to the regulation of PTEN[J]. *Inflammopharmacology*, 2022, 30(3) : 1047-1062.

[40] Guan F, Wang Q, Bao Y P, *et al.* Anti-rheumatic effect of quercetin and recent developments in nano formulation[J]. *RSC Adv*, 2021, 11(13) : 7280-7293.

[41] Kim E Y, Sudini K, Singh A K, *et al.* Ursolic acid facilitates apoptosis in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts by inducing SP1-mediated Noxa expression and proteasomal degradation of Mcl-1[J]. *FASEB J*, 2018, 32(11) : fj201800425R.

[42] 马陈芳, 詹小兰, 孙张弛. 基于 JAK/STAT 的栀子苷体外抑制巨噬细胞 M2 极化作用[J]. 中国药师, 2020, 23(10) : 1899-1904.

[43] 俞 云, 时 乐, 喻 斌, 等. 栀子苷对类风湿性关节炎大鼠 Th17/Treg 平衡和局部炎症因子的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(5) : 499-503.

[44] Baek S Y, Lee J, Lee D G, *et al.* Ursolic acid ameliorates autoimmune arthritis *via* suppression of Th17 and B cell differentiation[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2014, 35(9) : 1177-1187.

[45] Fu X H, Lyu X L, Liu H, *et al.* Chlorogenic acid inhibits BAFF expression in collagen-induced arthritis and human synovocyte MH7A cells by modulating the activation of the NF- κ B signaling pathway[J]. *J Immunol Res*, 2019,

2019; 8042097.

[46] 祝珊珊, 谭博文, 秦 飞, 等. 槲皮素通过 PTEN/PI3K/JNK 信号通路减轻小鼠 RAW264.7 巨噬细胞炎症[J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(3): 510-519.

[47] 侯 豹, 次旦南卓, 张仕杰, 等. 基于 NF- κ B 信号通路探讨异槲皮素对关节炎大鼠巨噬细胞向 M2 型极化的影响[J]. 中成药, 2025, 47(6): 2038-2044.

[48] Guo H Q, Wang N F, Li S T, *et al.* The roles of polysaccharides in rheumatoid arthritis treatment: A review focusing on the sources, structures and their related mechanism[J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 321(Pt 2): 146377.

[49] Huang J S, Ye Y J, Xiao Y S, *et al.* Geniposide ameliorates glucocorticoid-induced osteoblast apoptosis by activating autophagy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 155: 113829.

[50] Zhan W, Wu L H, Li S, *et al.* Geniposide ameliorates cholesterol accumulation and promotes osteoblast differentiation by mediating the GLP-1R/AMPK/SREBP2 pathway[J]. *J Orthop Surg Res*, 2025, 20(1): 514.

[51] Xiao Y S, Zhang S S, Ye Y J, *et al.* Geniposide suppressed OX-LDL-induced osteoblast apoptosis by regulating the NRF2/NF- κ B signaling pathway[J]. *J Orthop Surg Res*, 2023, 18(1): 641.

[52] Hong R L, Chen B, Wu H, *et al.* Crocin facilitates osteogenesis and angiogenesis by moderating oxidative stress and ferroptosis via Nrf2/GPX4 pathway[J]. *Tissue Cell*, 2025, 93: 102675.

[53] 何 艳, 布海切木·卡德尔, 周晓珊, 等. 藏红花素通过调控 PI3K/Akt 信号通路抑制成骨细胞凋亡引起的骨质疏松[J]. 医学研究杂志, 2021, 50(1): 85-90; 96.

[54] Kwak S C, Lee C, Kim J Y, *et al.* Chlorogenic acid inhibits osteoclast differentiation and bone resorption by down-regulation of receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand-induced nuclear factor of activated T cells c1 expression[J]. *Biol Pharm Bull*, 2013, 36(11): 1779-1786.

[55] Tang M S, Zeng Y, Peng W J, *et al.* Pharmacological aspects of natural quercetin in rheumatoid arthritis[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 2043-2053.

[56] Tamura T, Zhai R Q, Takemura T, *et al.* Anti-inflammatory effects of geniposidic acid on *Porphyromonas gingivalis*-induced periodontitis in mice[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(12): 3096.

[57] 熊 玥, 黄丞蔚, 程余婷, 等. 槲皮素对破骨细胞 NLRP3/caspase-1/IL-1 β 通路及自噬的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2025, 31(5): 650-656.

[58] 周 俭, 曾 光, 鲜瑶瑶, 等. 熊果酸对 CIA 大鼠关节组织 RANKL、RANK、OPG mRNA 表达的影响[J]. 亚太传统医药, 2020, 16(3): 28-30.

[59] Liu Z H, Wu Y X, Luo Y B, *et al.* Self-balance of intestinal flora in spouses of patients with rheumatoid arthritis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 538.

[60] Lv C H, Liu X, Chen S Y, *et al.* Extract of *Gardenia jasminoides* Ellis attenuates high-fat diet-induced glycolipid metabolism disorder in rats by targeting gut microbiota and TLR4/Myd88/NF- κ B pathway[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2024, 13(3): 293.

[61] 童 颖, 许杨鼎, 何 江, 等. 基于代谢组学和肠道菌群探讨栀子改善类风湿关节炎的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(13): 3602-3611.

[62] Liu W L, Kong Y Q, Wang X Y, *et al.* Therapeutic mechanisms of polysaccharides in the management of rheumatoid arthritis: a comprehensive review[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1608909.

[63] Sheng Q S, Li F, Chen G P, *et al.* Ursolic acid regulates intestinal microbiota and inflammatory cell infiltration to prevent ulcerative colitis[J]. *J Immunol Res*, 2021, 2021: 6679316.

[64] Lan H F, Hong W, Qian D Y, *et al.* Quercetin modulates the gut microbiota as well as the metabolome in a rat model of osteoarthritis[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 6240-6250.

[65] 章华伟. 黄连解毒汤治疗类风湿性关节炎的代谢组学研究[D]. 福州: 福建中医药大学, 2013.

[66] 揭珊珊, 孙慧娟, 刘建鑫, 等. 黄连解毒汤调控炎症免疫抗类风湿性关节炎机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(13): 28-33.

[67] 赵子龙, 石 慧, 杨 夏. 蒙药三子汤治疗类风湿性关节炎的药效学及网络药理学研究[J]. 西部中医药, 2024, 37(9): 1-6.

[68] Li Y, Liu J, Sun Y, *et al.* Targeting p38 MAPK signaling pathway and neutrophil extracellular traps: An important anti-inflammatory mechanism of Huangqin Qingre Chubi Capsule in rheumatoid arthritis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 148: 114112.

[69] 董心同, 柯江涛, 甘珮荣, 等. 基于网络药理学结合药动学及靶点验证探究黄芩清热除痹胶囊治疗类风湿关节炎质量标志物[J]. 药学报, 2023, 58(6): 1422-1429.

[70] 许林帅, 常 岑, 时一鸣, 等. 雷公藤及其有效成分治疗类风湿性关节炎的研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2023, 57(5): 91-95.

[71] 王红权, 詹 杰. 白芍总苷治疗类风湿关节炎药理作用及机制[J]. 医药导报, 2015, 34(2): 199-201.