

DOI 10.19656/j.cnki.1002-2406.20230813

# TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B信号通路在RA中的作用及中药干预研究进展

王瑞杰<sup>1,2</sup>, 王钢<sup>3</sup>, 张丽<sup>2</sup>✉

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000; 2. 白银市中西医结合医院, 甘肃 白银 730900;

3. 甘肃中医药大学附属医院, 甘肃 兰州 730000)

**【摘要】** TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B作为机体炎症的重要信号通路,参与许多疾病的发生与调控过程。类风湿关节炎(RA)是一种慢性自身免疫性疾病,发病机制尚不完全明确,但诸多研究表明,TLRs、NF- $\kappa$ B等炎症信号通路在RA的发生、发展中起着重要的作用,另有研究表明中药可通过影响TLRs、MyD88、NF- $\kappa$ B等信号通路起到调节免疫、调节细胞因子的作用。因此,拟通过分析TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B信号通路在RA发生、发展中的作用,初步探讨中医药通过TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B信号通路治疗RA的研究现状及作用机理,为RA的治疗提供更多的治疗途径。

**【关键词】** 中药;TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B信号通路;类风湿关节炎

## 【引用格式】

王瑞杰,王钢,张丽. TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B信号通路在RA中的作用及中药干预研究进展[J]. 中医药信息, 2023, 40(8): 84-89.

WANG R J, WANG G, ZHANG L. Role of TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signaling pathway in RA and research progress in Chinese medicinal intervention[J]. Information on TCM, 2023, 40(8): 84-89.

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以关节滑膜炎及血管翳形成为基本病理改变的慢性免疫性疾病,病情迁延难愈,可累及全身多脏器,逐渐出现关节软骨及软骨基质被破坏,最终导致关节畸形及功能丧失为主要特征的疾病<sup>[1-3]</sup>。临床表现主要为多关节肿痛、变形、晨僵及活动受限等。流行病学调查显示,RA全球发病率为0.1%~1.9%,在西方国家约为0.5%~1%,在我国发病率为0.32%~0.36%,总数量逾500万,高发年龄多在30~50岁之间,女性多于男性<sup>[4]</sup>,男女患病比率1:4<sup>[5]</sup>。RA是我国最常见的风湿免疫性疾病<sup>[6]</sup>,严重影响了患者的生活质量。

RA确切的发病机制仍在进一步的研究中,研究表明RA的发病与感染、遗传、免疫及内分泌等因素有关,环境、抽烟、某些职业因素等均为其可能诱发因素,

是一种临床上常见的、由多因素引起的复杂疾病<sup>[7-8]</sup>。参与RA发病的细胞因子有多种,其中TNF- $\alpha$ 参与滑膜炎反应及破坏软骨,并诱导FLS产生大量的MMP-3、IL-6、IL-8及胶原等,引起滑膜增生并进一步侵袭软骨,导致关节软骨与骨质的破坏<sup>[9]</sup>。

有研究显示,TLRs在RA的发生、发展中起到了关键作用,某些确定的TLR作用通路已被认为是治疗RA的潜在靶点<sup>[10]</sup>。另外有研究发现,TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路既可以调节炎症,又可以调节软骨细胞的凋亡<sup>[11]</sup>。MyD88是TLRs信号通路中的一个关键接头分子,是TLRs通路信号传导的关键环节,介导下游的信号传导<sup>[12]</sup>。本文拟从TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B信号通路及RA之间的关系进行综述,探讨其治疗RA的机理。

基金项目:甘肃省青年科技基金计划项目(22JR5RD1024);甘肃省中医药科研课题项目(GZKP-2022-45)

第一作者简介:王瑞杰(1987-),男,主治医师,主要研究方向:骨与关节退变,骨与软组织损伤。

✉通信作者简介:张丽(1988-),女,主管中药师,主要研究方向:中药临床开发与应用。

## 1 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B信号通路的构成

### 1.1 TLRs信号通路

Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)是一种I型跨膜蛋白受体,可识别微生物上特定结构的病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)和宿主自身损伤细胞产生的损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs),在天然免疫中发挥着重要作用<sup>[13]</sup>。研究发现,在哺乳动物体内发现类似受体,并具有高度同源性,统一称为TLRs家族。TLR主要表达于成纤维样滑膜细胞(fibroblast-like synoviocytes, FLS)、巨噬样滑膜细胞(macrophage-like synoviocytes, MLS)、树突状细胞(dendritic cells, DC)、多形核细胞(polymorphonuclear cells, MN)、T淋巴细胞(T-lymphocyte)、成骨细胞(osteoblast, OB)及其他细胞表面<sup>[14]</sup>。目前发现的TLR家族至少包括12个成员。其中TLR1、2、4、5、6、10参与细胞表面分子的识别,在细胞表面表达;而TLR3、7、8、9参与核酸识别,位于细胞内固定于核内体<sup>[15]</sup>。TLR4是TLR家族中重要的成员,由细胞外区、跨膜区、细胞内区3个部分组成<sup>[16]</sup>。TLR4的细胞外区域主要由16~28个富含亮氨酸的重复序列(LRR)组成<sup>[17]</sup>。在细胞外,LRR能够特异性识别相关分子模式(PAMP)与其受体相结合形成的复合物<sup>[18]</sup>。细胞内区域是一段高度保守的序列,该序列和白细胞介素-1(IL-1)受体具有高度同源性,因此被称为TIR区域<sup>[19]</sup>。这些受体和保守序列可相互形成同源或异源的二聚体,与下游不同的信号调节物,如MyD88、MyD88接头样蛋白(MyD88-adaptor-like protein, Mal)、诱导IFN- $\beta$ 含TIR结构域蛋白(TIR domain containing adaptor-inducing IFN- $\beta$ , TRIF)、Toll样受体相关蛋白(Toll receptor associated molecule, TRAM)等相互作用,导致下游核转录因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)被激活<sup>[20]</sup>。

### 1.2 髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)

MyD88是含有TLR结构域的接头蛋白,主要表达于免疫细胞中,如胸腺细胞、单核细胞、T细胞、B细胞、Th1、Th2等,是TLR信号通路的下游信号因子,在TLR信号通路中有关键性作用<sup>[21]</sup>。除TLR3比较特殊以外,MyD88依赖信号通路在TLR家族成员信号通路中普遍存在,但部分TLRs信号转导并不完全依赖MyD88,因此TLRs信号转导可分为MyD88依赖及非依赖两种途径。在激活MyD88接头样蛋白介导的MyD88信号通路后,MyD88一端与TIR域接头蛋白(TIR-domain containing adaptor protein, TIRAP)聚合,

另一端诱导IL-1受体相关激酶(interleukin-1 receptor-associated kinase, IRAK)自身发生磷酸化,随后IRAK与肿瘤坏死因子受体相关因子-6(TrAF-6)、转化生长因子 $\beta$ -激活激酶1(TGF- $\beta$  activate kinase 1, TAK1)结合形成多蛋白复合物,完成下游信号传递<sup>[22]</sup>。TrAF-6激活NF抑制物的激酶(IKKs)复合物,NF- $\kappa$ B抑制物在IKKs复合物的作用下磷酸化并降解,诱导丝裂原蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPKs)和NF- $\kappa$ B的活化,转入细胞核中诱导相关基因的表达,激活细胞内炎性因子的释放,如IL-1、TNF- $\alpha$ 等,由此完成传导过程<sup>[18,23]</sup>。

MyD88非依赖性信号通路,即TRIF依赖性通路,TRIF是一个特殊的蛋白,它包含有TIR蛋白区域<sup>[24]</sup>。该信号主要由TRIF和TRAM两种接头蛋白介导完成。TRIF的N端与TRAF3结合形成复合物,TRAF3能够招募并且激活NF- $\kappa$ B激动剂TBK1和IKKi,NF- $\kappa$ B激动剂能够特异性磷酸化位于TRAF3的C端丝氨酸家族,继而激活并完成下游信号分子的传递<sup>[23-24]</sup>。另外,TRAF6还可以通过受体相互作用蛋白-1(RIP1)诱导MAPKs和NF- $\kappa$ B晚期激活,诱导炎性细胞因子的合成与释放。但不管哪一种途径,其在下流的信号转导需要激活NF- $\kappa$ B,故NF- $\kappa$ B是下游信号转导的中枢<sup>[24]</sup>。

### 1.3 NF- $\kappa$ B信号通路

目前,NF- $\kappa$ B信号通路是研究较多的信号通路,是免疫反应和炎症过程中反映对损伤和感染的主要调节因子之一<sup>[25]</sup>。哺乳动物NF- $\kappa$ B家族蛋白有5种,其中p50和p65组成的异二聚体是NF- $\kappa$ B最普遍的激活形式,可作用于RA滑膜成纤维细胞形成产生IL-6<sup>[26]</sup>。NF- $\kappa$ B信号通路调控系统是细胞反应系统的重要组成部分,在某些作用条件下,大量的细胞因子被激活,如TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6及LPS等以及某些病毒蛋白的表达,当TNF- $\alpha$ 、IL-1等与受体结合激活后,被激活的NF- $\kappa$ B进入细胞核,经磷酸化后与启动子结合促进核转录,上调分泌炎性细胞因子,促使细胞炎症产生<sup>[27]</sup>。而这些免疫产物通过正反馈调节使NF- $\kappa$ B信号通路被持续激活<sup>[28]</sup>。

## 2 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B信号通路对RA的作用及影响

TLRs的功能提示其在自身免疫性疾病RA中可能具有重要意义<sup>[29]</sup>。研究发现,TLR4在RA患者的滑膜组织中最主要的细胞FLS、MLS中均有表达,TLR4可通过激活NF- $\kappa$ B抑制蛋白 $\alpha$ (I $\kappa$ B $\alpha$ )、NF- $\kappa$ B信号通路介导RA的免疫炎症反应,在RA病程进展中具有举足轻重的作用<sup>[30]</sup>。研究发现,TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B信号通路在早期和持续期RA滑膜炎性反应发展中有重要

作用,患者病情越严重TLR4表达量越高<sup>[31]</sup>。MA等<sup>[32]</sup>研究发现,TLRs主要通过MyD88和TRIF介导的两条信号途径发挥作用。而MyD88基因缺陷动物的关节滑膜炎性反应和骨组织的破坏明显减轻,RA患者滑膜细胞NF- $\kappa$ B表达增加且活性明显高于骨关节病患者<sup>[33]</sup>。王圆圆等<sup>[34]</sup>通过动物实验表明,MyD88激活可促进细胞因子IL-6和TNF- $\alpha$ 的生成,加重RA的滑膜炎。在TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路中,阻断NF- $\kappa$ B,则膝关节炎小鼠软骨破坏和滑膜改变明显减轻,说明TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路既可以调节炎症,又可以调节软骨细胞的凋亡。MyD88依赖型TLR信号转导途径可以通过激活转化生长因子 $\beta$ (transformation growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ )和NF- $\kappa$ B诱导细胞炎症因子IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 、黏附分子以及干扰素的表达和释放,加重对组织器官的损伤<sup>[35]</sup>。有研究发现,缺少TLR4的RA小鼠模型,关节破坏及炎症细胞浸润水平均比正常型小鼠低,且合并有低水平TNF- $\alpha$ 、IL-1,进一步证实TLR4引导的MyD88依赖性信号通路与RA的关节损伤炎症有关。

### 3 中药基于TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B信号通路治疗RA的研究

中医药治疗RA历史悠久,临床疗效显著,可显著延缓RA病情发展。现代医学对中医药治疗RA研究颇多。尤其对中药治疗RA的靶向研究,更证实了中医药治疗RA疗效确切、可靠。中药具有调节机体代谢及免疫的作用,主要是通过影响免疫器官、核酸、蛋白质代谢和各种免疫因子而起作用,还可促进吞噬细胞、单核巨噬细胞、淋巴细胞等的功能和转化而提高机体免疫功能<sup>[36]</sup>。另有研究表明“络脉-血管系统病”与炎症密切相关,“通络”功效与抗炎作用紧密联系,主要通过COX信号通路、NF- $\kappa$ B信号通路调节炎症因子而达到抗炎的作用<sup>[37]</sup>。

#### 3.1 中药单体及提取物

中药单体及提取物干预TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B信号通路研究较多,主要是通过调节免疫、调节细胞因子等途径来达到治疗的目的。研究发现龙须藤具有较好的抗类风湿性关节炎作用,其提取物能调控TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路,降低滑膜组织TLR4、MyD88、NF- $\kappa$ B的表达及TNF- $\alpha$ 、IL-6等的含量<sup>[38]</sup>。研究显示桔梗总皂苷治疗RA能调控TLR/MyD88/NF- $\kappa$ B信号通路,抑制滑膜组织炎症反应<sup>[39]</sup>。薯蓣皂苷治疗滑膜炎可调控TLR2-NF- $\kappa$ B信号通路,抑制相关蛋白及炎症因子的表达<sup>[40]</sup>。萆薢总皂苷可调控TLR4/NF- $\kappa$ B的表达,抑制炎症因子TNF- $\alpha$ 及IL-1 $\beta$ 分泌而发挥抗炎作用<sup>[41]</sup>。三七总皂苷具有影响血液流变、抗炎镇

痛等作用,研究显示其可能通过抑制NF- $\kappa$ B的表达,降低炎症细胞因子TNF- $\alpha$ 、IL-1的分泌而达到抗炎的作用<sup>[42]</sup>。白芍总苷具有镇痛、抗炎、免疫调节等多种药理作用,其干预CIA大鼠可调控TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路,抑制炎症反应,促进关节滑膜组织细胞的凋亡<sup>[9,43]</sup>。WANG等<sup>[44]</sup>研究发现,黄芩苷可显著降低CIA模型大鼠和人RA滑膜成纤维细胞中TLR2、MyD88mRNA表达水平和TLR2、MyD88、NF- $\kappa$ B p65蛋白表达水平,表明黄芩苷抑制胶原诱导型大鼠TLR2/MyD88/NF- $\kappa$ B信号通路而对CIA产生作用。研究发现,雷公藤多苷具有较强的免疫抑制作用,能够降低TLR4及NF- $\kappa$ B的表达,抑制TNF- $\alpha$ 及IL-1 $\beta$ 的产生<sup>[45]</sup>。雷公藤甲素能明显降低小鼠关节软骨组织中NF- $\kappa$ B p65蛋白表达,抑制炎症相关基因MMP-13、MMP-3、PEG2、COX-2、IL-1 $\beta$ 、IL-6及TNF- $\alpha$ 的表达<sup>[46]</sup>。有研究证实青风藤主要提取物青藤碱有抗炎、免疫抑制、镇痛等作用,可以抑制TLR2/TLR4-MyD88/TRIF信号通路,从而抑制DC细胞的活化而发挥治疗RA的药理作用<sup>[47-48]</sup>。研究发现丹酚酸B干预CIA大鼠能调控TLR2、MyD88及NF- $\kappa$ B蛋白表达,抑制外周血氧化应激和炎症反应<sup>[49]</sup>。研究发现双氢青蒿素及其衍生物对免疫系统有双向调节作用,可调控TLR4/MyD88信号通路,抑制RA患者的PBMCs中TLR2、MyD88表达和上清液中TNF- $\alpha$ 及IL-6水平<sup>[50-51]</sup>。研究显示豨薟草醇提取物可能通过调控TLRs/NF- $\kappa$ B信号通路及抑制NLRP3炎症小体活化,减少炎症因子的产生与释放<sup>[52]</sup>。姜黄素能够调控TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路,抑制RA大鼠炎症反应<sup>[53]</sup>。槲皮素可调控TLR2/NF- $\kappa$ B信号通路,抑制CIA大鼠关节炎炎症反应<sup>[54]</sup>。

#### 3.2 中药复方

中药复方治疗RA作用途径多样,主要有扶正祛邪、补肾健脾、通络止痛等作用,现代药理学研究表明,此类中药具有调节免疫、抗氧化、止痛等作用,因复方制剂成分复杂,其作用机制需不断探索研究。研究发现,风湿宁干预CIA大鼠具有抗炎和免疫调节作用,可调控TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路,抑制IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ ,促进IL-4、IL-10生成及滑膜组织细胞凋亡<sup>[55]</sup>。秦艽地黄通痹汤干预CIA大鼠后发现IL-1 $\beta$ 、IL-6、TLR4、MyD88和p-NF- $\kappa$ B p65的表达量显著降低,证实秦艽地黄通痹汤可能通过调控NF- $\kappa$ B信号通路而达到治疗RA的目的<sup>[56]</sup>。研究显示复方制剂断藤益母汤治疗RA可抑制滑膜成纤维细胞增殖,调控促炎因子TLR4蛋白的表达<sup>[57]</sup>。清络通痹颗粒能调控NF- $\kappa$ B,抑制炎症因子的释放<sup>[58]</sup>。苗药金乌健骨方能降低

CIA大鼠关节滑膜细胞NF- $\kappa$ B的蛋白活性<sup>[59]</sup>。桂枝芍药知母汤能抑制TLR信号通路,减轻RA炎症反应<sup>[60]</sup>。杨黎黎<sup>[61]</sup>研究发现,通络止痛方能调控TLR4/MyD88信号通路上重要细胞因子TLR4、TRAF6、MyD88、NF- $\kappa$ B等,抑制炎症反应及FLS分化。壮药龙钻通痹方干预CIA大鼠能调控TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路,抑制滑膜组织中TLR4、MyD88的mRNA表达及降低血清中IL-6的含量<sup>[62]</sup>。益气养血通络方联合雷公藤多苷片能抑制TLR4、NF- $\kappa$ B p65的表达,降低炎症反应<sup>[63]</sup>。刘海龙等<sup>[64]</sup>研究发现,补肾通络方可抑制滑膜组织NF- $\kappa$ B/RANK/RANKL信号通路,减轻CIA模型大鼠炎症反应。补肾通络方联合西药治疗RA可以抑制炎症,改善骨代谢<sup>[65]</sup>。

#### 4 总结与展望

目前,对于TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B信号通路的研究,集中体现在炎症相关疾病方面,包括炎症、损伤、感染性疾病及自身免疫性疾病等<sup>[66]</sup>。其作用主要是通过调控细胞因子及趋化因子,改善机体炎症状态而达到治疗的目的。RA属于慢性自身免疫性疾病,其病理过程与各种炎症反应、免疫细胞以及多种细胞因子的相互作用有关<sup>[67-68]</sup>。而滑膜炎始终伴随RA病程的始末,进行性地破坏着滑膜关节,导致关节功能畸形<sup>[69-70]</sup>。所以对RA滑膜炎的研究是治疗RA的关键。

中医治疗RA历史悠久,RA属于“痹病”或“尪痹”范畴,中医学认为“痹成多因虚”,其病因病机主要为正虚、邪侵和痰瘀等,故本病治疗应以“虚”为本,以“瘀”为标。历代医家探索出很多行之有效的治疗方法,如中药口服、针灸、中药外敷、蜡疗及理疗等均能明显缓解和改善患者症状,抑制病情发展。其中,中药治疗RA研究最多,主要为中药有效提取物及中药复方通过调控细胞因子、增强机体免疫等作用而起到治疗疾病的作用。中药通过TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B信号通路的调节作用为治疗RA提供了新的思路,但是对于通路影响下的其他作用需进一步探索,同时也要探索新的中药有效提取物及中药复方治疗RA中的有效性,为RA的治疗提供更多的治疗途径。

#### 【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]. 中华内科杂志, 2018, 57(4): 242-251.  
[2] 李露,曹晔文,王欣妍,等. 基于网络药理学的“土茯苓-金银花”药对治疗类风湿关节炎作用机制研究[J]. 北京中医药, 2021, 40(4): 425-430.  
[3] BODOLAY E, KOCH A E, KIM J, et al. Angiogenesis and chemokines in rheumatoid arthritis and other systemic inflammatory rheumatic diseases[J]. J Cell Mol Med, 2002, 6(3): 357-376.  
[4] 马云飞. 类风湿关节炎发病危险因素及中医药性证素的相关性

研究[D]. 天津:天津中医药大学, 2021: 64.  
[5] LI R, SUN J, REN L M, et al. Epidemiology of eight common rheumatic diseases in China; a large-scale cross-sectional survey in Beijing[J]. Rheumatology (Oxford), 2012, 51(4): 721-729.  
[6] 冷雅楠. 类风湿关节炎患者社会支持、疾病不确定感、希望与疲劳的关系研究[D]. 天津:天津中医药大学, 2020: 7.  
[7] 杨林,吕丹,沈小芳,等. 细胞因子对类风湿性关节炎骨平衡的调节作用[J]. 生命科学, 2019, 30(1): 35-43.  
[8] 杨建萍. 郭立中教授辨治类风湿关节炎的临床经验及扶阳通痹基本方的网络药理学研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2021: 18.  
[9] 蔡辉,姚茹冰,王圆圆. 单味中药及有效成分对类风湿关节炎炎症性细胞因子TNF- $\alpha$ 的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(12): 5-8.  
[10] 韩霜,王文鑫,周佳丽,等. 整合化学物质组学和网络药理学的雷公藤片治疗类风湿性关节炎作用机制研究[J]. 国际药学研究杂志, 2019, 46(10): 769-784.  
[11] 井维尧,杜小正,张星华,等. ceRNA调控机制与TLR4/NF- $\kappa$ B通路在RA炎症中的研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2022, 42(4): 359-368.  
[12] 刘巧丽,陈自喜,相芬芬,等. MyD88调节炎症相关性结肠癌中自噬与凋亡发生的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(4): 352-357.  
[13] 唐媚,胡松,唐信威,等. 成纤维样滑膜细胞Toll样受体在类风湿性关节炎的研究进展[J]. 成都医学院学报, 2014, 9(2): 217.  
[14] 孟列素. Toll样受体在大鼠关节炎模型中的作用及其机制研究[D]. 西安:西安交通大学, 2010: 40.  
[15] 姚茹冰,王圆圆,蔡辉. Toll样受体与类风湿关节炎相关性研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(9): 1287-1289.  
[16] JIN M S, LEE J O. Structures of the toll-like receptor family and its ligand complexes[J]. Immunity, 2008, 29(2): 182-191.  
[17] 敏思聪,俞银贤,马金忠,等. TLR4信号转导通路与骨关节炎[J]. 国际骨科学杂志, 2013, 34(4): 266-268.  
[18] 陈松. 补肾益气方蠲痹胶囊对绝经后膝骨关节炎动物模型TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路影[D]. 咸阳:陕西中医药大学, 2020: 16.  
[19] 陈洁,姜虹. TLR4信号通路与炎症反应[J]. 医学综述, 2009, 15(19): 2902-2904.  
[20] LIU Y, YIN H, ZHAO M, et al. TLR2 and TLR4 in autoimmune diseases: a comprehensive review [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2014, 47(2): 136-147.  
[21] 胡玉懿,陈朴,郭玮,等. 髓样分化因子88多态性的研究进展[J]. 医学检验, 2020, 35(4): 380-386.  
[22] 唐福兴. TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路对人膝骨关节炎滑膜成纤维细胞骨桥蛋白表达的影响[D]. 桂林:桂林医学院, 2014: 19.  
[23] 贾国泉,沈桂权,张权,等. Toll受体介导的MyD88/TRAF6/NF- $\kappa$ B研究[J]. 新发传染病电子杂志, 2017, 2(2): 104-111.  
[24] 蔡炳刚,朱进,汪茂荣. Toll样受体4信号通路研究进展[J]. 医学研究生学报, 2015, 28(11): 1228-1232.  
[25] NAPETSCHNIG J, WU H. Molecular basis of NF- $\kappa$ B signaling[J]. Annu Rev Biophys, 2013, 42: 443-468.  
[26] 吴秉星. 基于NF- $\kappa$ B信号通路探讨siRNA干扰联合BMSCs对类风湿关节炎治疗作用的实验研究[D]. 扬州:扬州大学, 2021: 7.  
[27] JIMI E, FEI H, NAKATOMI C. NF- $\kappa$ B signaling regulates physiological and pathological chondrogenesis [J], Int J Mol Sci, 2019, 20(24): 6275.

- [28] 吕邵娃,王秋实,赵爽,等. 中药调控类风湿性关节炎核因子 $\kappa$ B信号通路的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2015, 31(11):1580-1583.
- [29] 吕社民,孟列素,朱文华,等. Toll样受体参与类风湿性关节炎发病机制的研究进展[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2014, 35(4):423-428.
- [30] 陈倩雯,何奕坤,沈佳莹,等. 补肾解毒通络方对II型胶原诱导性关节炎大鼠TLR4/ $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ / $\text{NF}-\kappa\text{B}$ 信号通路相关因子的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(11):69-75.
- [31] MONNET E, SHANG L, LAPEYRE G, et al. AB0451 NI-0101, a mon-oclonal antibody targeting toll like receptor 4 (TLR4) being developed for rheumatoid arthritis(RA) treatment with a potential for personalized medicine [J]. Zeitschrift Für Orthopdie Und Ihre Grenzgebiete, 2015, 74(Suppl 2):1046.
- [32] MA L, YANG J, YANG L, et al. Developmental expression of Toll like receptors in the guinea pig lung[J]. Mol Med Rep, 2017, 15(3):1243-1251.
- [33] 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- $\kappa$ B信号通路的影响[J]. 针刺研究, 2015, 40(3):199-204.
- [34] 王圆圆,姚茹冰,蔡辉. TLR2、TLR4与类风湿关节炎[J]. 安徽医药, 2015, 19(6):1021-1024.
- [35] 李宗祥,肖凯. 基于TLR4/ $\text{NF}-\kappa\text{B}$ 信号通路探讨通痹胶囊对胶原诱导型关节炎治疗机制的研究[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(12):1453-1457.
- [36] 周刘华,姚涛,郭爱灵,等. 近十年中药免疫双向调节研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(7):1016-1020.
- [37] 赵光瑞,石芸,高珣,等. 藤本类中药“通络”传统认识与共性机制研究现状[J]. 中草药, 2022, 53(8):2517-2525.
- [38] 张玉琴. 龙须藤抗类风湿关节炎的药效物质基础及作用机制研究[D]. 福州:福建中医药大学, 2013:45.
- [39] 何晓丽,钟先锦,龚菊梅,等. 桔梗总皂苷对胶原性关节炎大鼠的抗炎作用及对TLR/MyD88/ $\text{NF}-\kappa\text{B}$ 通路的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(8):931-935.
- [40] 武豪杰,张明辉,洪成智. 薯蓣皂苷对滑膜炎大鼠症状的改善作用和对TLR2- $\text{NF}-\kappa\text{B}$ 信号通路的调节作用及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版), 2021, 47(4):943-950.
- [41] 李国莺,章维志,姜璐,等. 葶藶总皂苷对尿酸钠诱导THP-1细胞Toll样受体/核转录因子- $\kappa$ B(TLR/ $\text{NF}-\kappa\text{B}$ )信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(5):34-41.
- [42] 崔滢,李琦,舒方方,等. 三七总皂苷通过抑制 $\text{NF}-\kappa\text{B}$ 转录活性改善LPS诱导小鼠急性肺损伤的研究[J]. 药学学报, 2022, 57(12):3587-3595.
- [43] 燕丽君,佟胜全,刘静,等. 白芍总苷介导TLR4/ $\text{NF}-\kappa\text{B}$ 信号通路对类风湿性关节炎模型大鼠的治疗作用及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版), 2021, 47(2):390-396.
- [44] WANG L, DUAN H, WAN Q. Baicalin alleviates collagen-induced arthritis and suppresses TLR-2/MyD88/ $\text{NF}-\kappa\text{B}$  p65 signaling in rats and HFLS-RAs [J]. Mol Med Rep, 2020, 22(4):2833-2841.
- [45] 钦丹萍,周毅毅,张绍珠,等. 雷公藤多苷抗巨噬细胞炎症及对TLR4/ $\text{NF}-\kappa\text{B}$ 调控炎症作用的研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(16):3256-3261.
- [46] 陈曦,李洪锦,连侃,等. 雷公藤抗炎作用相关信号转导机制研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(5):184-187.
- [47] MU H, YAO R B, ZHAO L J, et al. Sinomenine decreases MyD88 expression and improves inflammation-induced joint damage progression and symptoms in rat adjuvant-induced arthritis [J]. Inflammation, 2013, 36(5):1136-1144.
- [48] 姚茹冰,王圆圆,蔡辉. 青藤碱对类风湿关节炎患者外周血单核细胞TLR4、MyD88及 $\text{NF}-\kappa\text{B}$ 表达的影响[J]. 中医药导报, 2016, 22(24):19-22.
- [49] 陈曾凤,罗涛. 丹酚酸B抑制TLR2/ $\text{NF}-\kappa\text{B}$ 改善大鼠类风湿性关节炎的作用研究[J]. 河北医药, 2019, 41(5):765-767.
- [50] HOU L F, HUANG H C. Immune suppressive properties of artemisinin family drugs [J]. Pharmacol Ther, 2016, 166:123-127.
- [51] 闫慧明,安燕,张雪,等. 双氢青蒿素对类风湿关节炎患者外周血单个核细胞TLR/MyD88信号通路的影响研究[J]. 中国全科医学, 2021, 25(14):1780-1784.
- [52] 冯佳,刘义,郝润璇,等. 豨莶草醇提物调控TLRs/ $\text{NF}-\kappa\text{B}$ 通路及NLRP3炎症小体干预痛性关节炎的机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(3):264-269.
- [53] 丁子阳,于其华. 姜黄素下调TLR-4/ $\text{NF}-\kappa\text{B}$ 减少类风湿关节炎炎症反应和破骨细胞生成[J]. 解剖科学进展, 2022, 28(3):257-260.
- [54] 谢延平,李艳宝. 槲皮素对胶原诱导性关节炎小鼠Toll样受体4/核因子- $\kappa$ B信号通路的影响[J]. 安徽医药, 2022, 26(5):859-863.
- [55] 董小君. 风湿宁对风寒湿痹证CIA模型TLR4/ $\text{NF}-\kappa\text{B}$ 信号通路的作用机制研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2018:134.
- [56] 鲁璐. 基于网络药理学探讨秦艽地黄通痹汤治疗类风湿关节炎的临床疗效及机制研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2020:71.
- [57] 林昌松,梁江,刘清平. 断藤益母汤含药血清对人类风湿关节炎滑膜成纤维细胞增殖及TLR4表达的影响[J]. 中国药理学通报, 2012, 23(2):147-152.
- [58] LIU T Y, ZHOU L L, ZHOU C, et al. Inhibition mechanism of Qingluo Tongbi granule on osteoclast differentiation induced by synovial fibroblast and monocytes co-culture in adjuvant-induced arthritic rats [J]. Chin J Integr Med, 2015, 21(4):291-298.
- [59] 马武开,陆道敏,姚血明,等. 苗药金乌健骨方对胶原诱导性关节炎模型大鼠 $\text{NF}-\kappa\text{B}$ 及IL-17表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(5):624-628.
- [60] 胡雨峰. 桂枝芍药知母汤对CIA模型大鼠Toll样受体信号转导通路的作用和机制研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2012:80.
- [61] 杨黎黎. 基于TLRs/MyD88信号通路探讨通络止痛方对膝关节炎滑膜炎的作用机制[D]. 北京:北京中医药大学, 2018:94.
- [62] 陈筱悦. 壮药龙钻通痹方对RA模型大鼠IL-6、TLR4及MyD88的调节作用机制研究[D]. 南宁:广西中医药大学, 2017:41.
- [63] 刘林. 基于MyD88依赖性信号通路探讨丁铿教授益气养血通络法治疗类风湿关节炎的作用机制[D]. 合肥:安徽中医药大学, 2019:59.
- [64] 刘海龙,王钢,王佳,等. 补肾通络方抑制 $\text{NF}-\kappa\text{B}$ /RANK/RANKL通路减轻胶原蛋白诱导性关节炎(CIA)大鼠骨破坏[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2021, 37(3):205-211.
- [65] 漆文霞. 补肾通络方联合西药对类风湿关节炎骨破坏的临床疗效及骨代谢标志物的影响研究[D]. 兰州:甘肃中医药大学, 2022:2.
- [66] 单佳铃,程虹毓,文乐,等. TLR/MyD88/ $\text{NF}-\kappa\text{B}$ 信号通路参与不同疾病作用机制研究进展[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(4):451-455.
- [67] 罗帅,李小枫,黄成,等. 炎症因子在类风湿关节炎中的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(3):330-337.

- [68] 雷海桃, 田雪梅, 金芳全. 细胞因子信号转导抑制因子与类风湿关节炎的相关性研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2022, 42(7): 945-951.
- [69] BONIFACE K, MOYNET D, MOSSALAYI M D. Role of Th17 cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. World J Rheumatol, 2013, 3(3): 25-31.
- [70] RHO Y H, CHUNG C P, OESER A, et al. Inflammatory mediators and pre-mature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis [J]. ArthRheum, 2009, 61(11): 1580-1585.
- (收稿日期: 2022-12-08)

## Role of TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B Signaling Pathway in RA and Research Progress in Chinese Medicinal Intervention

WANG Ruijie<sup>1,2</sup>, WANG Gang<sup>3</sup>, ZHANG Li<sup>2✉</sup>

(1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. Baiyin Integrated Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine, Baiyin 730900, China; 3. Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

**【Abstract】** As an important signaling pathway for inflammation, TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B participates in the occurrence and regulation of many diseases. Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease, the pathogenesis of RA is not completely clear, but many studies have shown that TLRs and NF- $\kappa$ B inflammatory signaling pathways play an important role in the occurrence and development of RA. Other studies have shown that Chinese medicinal can affect TLRs, MyD88 and NF- $\kappa$ B signaling pathways, and play a role in regulating immunity and cytokines. Therefore, this study intends to analyze TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signaling pathway in the occurrence and development of RA, and the research status and mechanism were preliminarily studied on the effect of Chinese medicinal on TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signaling pathway in treatment of RA, so as to provide more therapeutic approaches for the treatment of RA.

**【Key words】** Chinese medicinal; TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signaling pathway; RA

(上接第83页)

## Research Progress of Chinese Medicinal Compound Targeting Gut Microbiota in Treatment of IBS-D

ZHANG Ruqi, DONG Xiaojie, LIN Ziyue, ZHU Bingxu, QIN Tianhao,  
YU Bin, WANG Rong, SUN Min<sup>✉</sup>

(Jining Medical University, Jining 272067, China)

**【Abstract】** Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) is one of the common clinical gastrointestinal diseases. In terms of treatment, modern medicine often adopts diet intervention, drug treatment and cognitive behavioral therapy, but there are many adverse reactions and easy to relapse, whereas Chinese medicinal treatment for IBS-D is safe and effective. At present, the interaction between gut microbiota and IBS-D has received extensive attention. This study reviewed the related literature at home and abroad, and found that gut microbiota, as a new intermediary of brain-gut interaction mechanism, played an important role in immune system and neuroendocrine system. Chinese medicinal compound can target the gut microbiota, affect the composition and the structure of Firmicutes, Bacteroideta, Prevotella, Bifidobacterium, Lactobacillus, Escherichia coli and other gut microbiota, and effectively alleviate the clinical symptoms of IBS-D by reducing inflammation, inhibiting visceral hypersensitivity, restoring intestinal mucosal barrier and regulating gastrointestinal motility.

**【Key words】** Chinese medicinal; IBS-D; Gut microbiota