

中药单体和复方干预强直性脊柱炎的相关信号通路研究进展^Δ

周海东^{1*}, 卢姚宏¹, 胡梁深², 龚礼², 林茂华¹, 郝仕鹏¹, 言建宾¹, 陈伟辉¹, 范少勇^{2#} (1. 江西中医药大学临床医学院, 南昌 330004; 2. 江西中医药大学附属洪都中医院运动医学科, 南昌 330038)

中图分类号 R965; R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)03-0373-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.03.20



摘要 强直性脊柱炎是一种以脊柱和骶髂关节为主要受累部位的慢性免疫炎症性疾病, 与骨保护素(OPG)/核因子 κ B(NF- κ B)受体激活因子(RANK)/RANK配体、促分裂原活化的蛋白质激酶(MAPK)、Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)、磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)等信号通路密切相关。中药具有多成分、多靶点的特点, 因其毒性低、特异性强、疗效高而被广泛应用于自身免疫性疾病的治疗。本文综述发现, 中药单体和复方可通过干预上述信号通路, 调节免疫炎症反应, 抑制骨破坏、异位成骨分化、细胞凋亡和自噬等生物学过程发挥抗强直性脊柱炎的作用。

关键词 中药; 复方; 单体; 强直性脊柱炎; 信号通路; 免疫

Research advances on traditional Chinese medicine monomers and compounds intervening in ankylosing spondylitis-related signaling pathways

ZHOU Haidong¹, LU Yaohong¹, HU Liangshen², GONG Li², LIN Maohua¹, HAO Shipeng¹, YAN Jianbin¹, CHEN Weihui¹, FAN Shaoyong² (1. School of Clinical Medicine, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; 2. Dept. of Sports Medicine, Hongdu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330038, China)

ABSTRACT Ankylosing spondylitis is a chronic immunoinflammatory disease that mainly affects the spine and the sacroiliac joint, the mechanism of which is closely related to signaling pathways, such as osteoprotegerin (OPG)/receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK)/RANK ligand, mitogen-activated protein kinase (MAPK), Wnt/ β -catenin (β -catenin), phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin (PI3K/Akt/mTOR). Traditional Chinese medicine has the characteristics of multiple components and targets, and is widely used for the treatment of autoimmune diseases due to its low toxicity, strong specificity, and high efficacy. This review found that monomers and compounds of traditional Chinese medicine can exert anti ankylosing spondylitis effects by intervening in the aforementioned signaling pathways, regulating immune inflammatory responses, and inhibiting biological processes such as bone destruction, ectopic osteogenic differentiation, cell apoptosis, and autophagy.

KEYWORDS traditional Chinese medicine; compound; monomer; ankylosing spondylitis; signaling pathway; immune

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种以脊柱和骶髂关节为主要受累部位的慢性免疫炎症性疾病, 其临床表现主要为背痛、进行性脊柱强直以及外周关节炎症, 且X片会出现“竹节样”病变^[1]。流行病学调查结果显示, AS在我国的患病率为0.20%~0.42%, 人类白细胞抗原B27(HLA-B27)被认为是AS的重要遗传易感因子, AS患者中约88.8%~89.4%存在HLA-B27^[2]。

Δ 基金项目 江西省重点研发计划项目(No.20202BBG73028); 江西省研究生创新专项资金项目(No.YC2024-B239); 2024年校级“大学生创新创业训练计划”项目

* **第一作者** 博士研究生。研究方向: 中医骨科疾病防治。
E-mail: 291074907@qq.com

通信作者 主任医师, 博士生导师, 博士。研究方向: 中医骨科疾病防治。E-mail: 755326248@qq.com

AS发病年龄通常在45岁之前, 男性患病率约为女性的2.8倍^[3]。AS发病机制尚不明确, 可能与基因、微生物、机械应力、性别、环境和生活方式等有关, 其治疗方式以非甾体抗炎药、免疫抑制剂、生物制剂和手术为主。虽然这些治疗方式有一定的疗效, 但也会出现感染、血液学异常、胃肠道反应和肝损伤等不良反应^[4]。因此, 寻找新的能有效治疗AS的药物是目前临床亟待解决的问题。

中药具有多成分、多靶点的特点, 因其毒性低、特异性强、疗效高而被广泛应用于自身免疫性疾病的治疗^[5]。研究发现, 中药可调控核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)、骨保护素(osteoprotegerin, OPG)/NF- κ B受体激活因子(receptor activator of NF- κ B, RANK)/RANK配体

(RANK ligand, RANKL)、促分裂原活化的蛋白质激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)、磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin, PI3K/Akt/mTOR)、骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)/Smads、Janus 激酶/信号转导及转录激活因子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)等信号通路途径进行抗炎、抑制骨破坏和异位成骨分化等生物学过程,发挥抗AS的作用^[6-7]。本文通过查阅相关文献,系统总结了中药单体及复方对AS相关信号通路的干预作用,以期对AS的临床治疗提供参考。

1 AS相关信号通路

1.1 PI3K/Akt/mTOR信号通路

PI3K/Akt/mTOR信号传导途径是调节细胞生长、增殖、运动、代谢和存活的核心信号传导途径之一,其中PI3K是一个脂质激酶家族,Akt是PI3K下游非常重要的活性信号靶点。PI3K/Akt/mTOR信号通路被激活后,可直接抑制自噬,也可调控自噬蛋白Beclin1的表达,抑制自噬小体的形成,负向调控细胞自噬^[7]。研究发现,在自噬过程中,AS患者间充质干细胞中PI3K、Akt、mTOR蛋白的磷酸化水平比健康人高^[8]。

1.2 OPG/RANK/RANKL信号通路

OPG、RANK、RANKL是影响骨形成和骨降解的重要因子,其中RANKL与RANK的结合可通过级联信号通路促进骨重吸收;OPG是RANK-RANKL-OPG轴上的重要分子,其可通过与RANK竞争性结合,抑制破骨细胞的增殖^[9]。研究发现,RANKL基因的SNP rs2277438位点与中国汉族人群AS的易感性相关,其中携带G等位基因(GG和AG)的基因型是AS发生的危险因素^[10]。另一项研究发现,AS患者血清中RANKL和OPG水平升高^[11]。研究还表明,OPG/RANK/RANKL信号通路在破骨细胞分化和骨重塑中发挥重要作用,可能影响AS的易感性和病情严重程度^[12]。

1.3 Wnt/ β -catenin信号通路

研究发现,典型的Wnt途径可诱导 β -catenin转移到细胞核,最终促进细胞增殖、存活、分化和迁移^[13]。Wnt/ β -catenin信号通路可通过抑制异位成骨分化,治疗中轴型脊柱关节炎^[14]。此外,一项通过单核苷酸多态性分析技术的研究表明,Wnt/ β -catenin信号通路在AS的遗传结构中发挥着重要作用^[15]。

1.4 MAPK信号通路

MAPK信号通路包括p38 MAPK、胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)和c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)途径,其可参与炎症信号传导、细胞增殖和分化的调节以及免疫系统的活化^[16]。研究发现,JNK是AS中促炎性丝氨酸诱导的免疫应答的下游效应物;AS患者B细胞表面CD40的异常表达可能导致B细胞异常活化,从而干扰p38 MAPK信号通路,降低白细胞介素10(interleukin-10, IL-10)的分泌^[17]。还有研究发现,调节ERK1/2的激活可以抑制AS单核巨噬细胞中IL-1 β 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)的表达,从而减少炎症因子的分泌^[18]。

1.5 JAK/STAT信号通路

JAK/STAT信号通路可参与细胞增殖、分化、凋亡和免疫调节等生物学过程^[19],还可参与炎症反应等途径^[20]。研究发现,在中国汉族人群中JAK2基因多态性与AS相关,JAK抑制剂托法替尼缓解AS的疗效显著优于安慰剂^[21-22]。另有研究发现,STAT3磷酸化抑制剂(STAT3-p Inh)能够抑制AS骨祖细胞和内皮细胞向成骨细胞分化与矿化,表明STAT3-p Inh可有效抑制AS的骨形成^[23]。

1.6 NF- κ B信号通路

NF- κ B属于转录因子家族,包括p50、p52、p65(RelA)、RelB和c-Rel,其可通过与NF- κ B抑制蛋白(NF- κ B inhibitory protein, I κ B)家族的抑制分子(如I κ B α)相互作用,而在细胞质中保持不活跃状态,从而调控AS的进展^[24]。研究发现,细胞因子CX3CL1可通过NF- κ B信号通路促进M1巨噬细胞极化和破骨细胞分化,从而减轻AS的炎症反应^[25-26]。

1.7 BMP/Smads通路

BMP/Smads信号通路在促进新骨形成方面具有重要作用,其中BMP2可激活其细胞膜受体并将信号传递给下游信号分子以诱导Smad1/5/8蛋白的磷酸化^[27]。研究发现,体外培养的AS患者髌关节囊成纤维细胞具有成骨分化的生物学特性,激活的BMP/Smads信号通路可能是成纤维细胞向成骨细胞分化的相关机制^[28]。

2 中药单体和复方调控相关信号通路干预AS

2.1 抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路干预AS

雷公藤甲素又称为雷公藤内酯,研究发现,雷公藤甲素可以降低AS滑膜成纤维细胞中炎症因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-6水平,显著下调细胞中miR-23a-3p以及PI3K、磷酸化PI3K(p-PI3K)、Akt、磷酸化Akt(p-Akt)蛋白和mRNA表达,上调细胞中磷酸酯酶与张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)蛋白和

mRNA 表达^[29]。这表明雷公藤甲素可抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,改善 AS 滑膜成纤维细胞的炎症反应,抑制 AS 的疾病进展。新风胶囊由蜈蚣、黄芪、雷公藤组成,具有健脾化湿通络的作用。研究发现,新风胶囊可下调 AS 成纤维细胞中 PI3K、Akt、p-Akt、mTOR、p-mTOR 蛋白和炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 表达,上调细胞中 PTEN 表达^[30]。也有研究发现,新风胶囊还可降低 AS 患者血清中免疫球蛋白 G1/G3 和 PI3K、Akt、mTOR 蛋白的表达水平以及血清自噬相关基因 1 (autophagy-related 1, ATG1)、ATG12、ATG13、ATG17 mRNA 的表达水平^[31]。这表明新风胶囊可通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路影响自噬基因和蛋白的表达,增强体液免疫,进而治疗 AS。由此可知,雷公藤甲素、新风胶囊可通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,调控自噬基因和蛋白的表达,抑制炎症反应,增强体液免疫反应,从而发挥抗 AS 的作用。

2.2 调控 OPG/RANK/RANKL 信号通路干预 AS

丁繁荣^[32]研究发现,清热舒督汤可以显著下调 AS 患者血清中 TNF- α 、IL-23、IL-17、RANKL 水平,显著上调 AS 患者血清中 OPG 水平,表明清热舒督汤可通过调控 OPG/RANKL 信号通路发挥抗 AS 的作用。徐波等^[33]研究发现,阳和汤可以降低 AS 小鼠血清中 RANKL 表达水平,升高 AS 小鼠血清中 OPG 表达水平,表明阳和汤可通过调控 OPG/RANKL 信号通路发挥抗 AS 的作用。研究发现,益肾蠲痹汤含药血清可以上调成骨细胞中 OPG 表达,下调成骨细胞中 RANKL 和破骨细胞中 RANK 的表达,表明益肾蠲痹汤含药血清可通过调控 OPG/RANK/RANKL 信号通路,抑制破骨细胞活性,减少骨量丢失,从而改善 AS^[34]。由此可知,清热舒督汤、阳和汤、益肾蠲痹汤可通过降低炎症因子表达,调控 OPG/RANK/RANKL 信号通路,从而抑制破骨细胞分化,减少骨量丢失,从而发挥抗 AS 的作用。

2.3 抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路干预 AS

中药复方壮督驱寒合剂由白术、独活、桂枝等组成,研究发现,壮督驱寒合剂可上调 AS 小鼠膝关节滑膜组织中 miR-29a、 β -catenin 蛋白和 mRNA 的表达,表明壮督驱寒合剂可通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路发挥延缓 AS 新骨形成的作用^[35]。李艳萍^[36]在体外实验中发现,补肾强督方能上调 AS 骨髓间充质干细胞中糖原合成激酶 3 β 蛋白和 mRNA 的表达,下调细胞中 Wnt5a 蛋白和 mRNA 的表达;在体内实验中发现,补肾强督方可上调 AS 小鼠跟腱组织中 *lncRNA H19* 基因的表达,下调 AS 小鼠跟腱组织中 Wnt3a、 β -catenin 蛋白和 mRNA 的表达。这表明补肾强督方可通过抑制小鼠间充质干细胞成骨

过程中的 Wnt/ β -catenin 信号通路,从而抑制 AS 骨化。由此可知,壮督驱寒合剂和补肾强督方通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路,抑制新骨形成,从而发挥抗 AS 的作用。

2.4 抑制 MAPK 信号通路干预 AS

研究发现,丹皮酚可显著下调 AS 小鼠血清中磷酸化 p38 MAPK (p-p38 MAPK)/p38 MAPK、TNF- α 蛋白表达,减少髋关节滑膜微结构的纤维样浸润,表明丹皮酚可通过抑制 p38 MAPK 信号通路,减轻 AS 小鼠的滑膜细胞损伤^[37]。另有研究发现,丹参素可以下调 AS 成纤维细胞中 Runt 相关转录因子 2 (Runx2)、BMP2 mRNA 表达水平以及 JNK 和 ERK 的磷酸化水平,表明丹参素可通过抑制 JNK 和 ERK 信号通路,抑制 AS 成纤维细胞的成骨分化^[38]。由此可知,丹皮酚、丹参素可通过抑制 MAPK 信号通路,抑制 AS 的成骨分化。

2.5 调控 JAK/STAT 信号通路干预 AS

徐晓涵等^[39]研究发现,淫羊藿苷可以下调 AS 患者外周血单个核细胞中 JAK2、STAT3 蛋白的磷酸化水平。尚娟^[40]研究发现,加味愈痛丸可下调 AS 患者血清中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、巨噬细胞移动抑制因子、内皮素 1、环氧化酶 2、前列腺素 E₂、磷酸化 JAK (p-JAK)、磷酸化 STAT3 (p-STAT3) 表达水平,上调血清中免疫球蛋白 G1/G2 和 JAK、STAT3 蛋白表达水平。由此可知,淫羊藿苷、加味愈痛丸可通过调控 JAK/STAT 信号通路,从而发挥抗 AS 的作用。

2.6 调控 NF- κ B 信号通路干预 AS

研究发现,白藜芦醇可下调 AS 小鼠血清中 TNF- α 、IL-6、IL-17A 和 γ -干扰素的表达,上调 IL-4 的表达;下调 AS 小鼠椎体关节组织和回肠组织中胱天蛋白酶 1、凋亡相关斑点样蛋白、Toll 样受体 4、NF- κ B p65 蛋白的表达,表明白藜芦醇可通过抑制 NF- κ B 信号,降低炎症反应,从而发挥抗 AS 的作用^[41]。另有研究发现,洋蓟素可以下调 AS 间充质干细胞中磷酸化 NF- κ B (p-NF- κ B)、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 蛋白和 mRNA 的表达,上调细胞中 I κ B α 、核转录因子红系 2 相关因子 2 和血红素加氧酶 1 的表达,表明洋蓟素可通过调控 NF- κ B 信号通路,抑制 AS 的过度炎症反应^[42]。由此可知,白藜芦醇、洋蓟素可通过调控 NF- κ B 信号通路,降低炎症反应,从而发挥抗 AS 的作用。

2.7 抑制 BMP/Smads 信号通路干预 AS

研究发现,雷公藤内酯醇可以下调 AS 大鼠血浆中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 mRNA 表达,下调 AS 成纤维细胞中核心结合因子 α 1、BMP 受体 II、Smad1/4/5 蛋白的表达,上调 AS 成纤维细胞中 Smad6 蛋白的表达,表明雷公藤

内酯醇可通过抑制 BMP/Smads 信号通路,发挥抗 AS 的作用^[43]。另有研究发现,榄香烯可下调 AS 成纤维细胞中 Smad1/4、Runx2 蛋白的表达,降低 AS 成纤维细胞中成骨分化的骨化标志基因 *Runx2* 的表达,表明榄香烯可通过抑制 BMP/Smads 信号通路,抑制成纤维细胞成骨分化,从而发挥抗 AS 的作用^[44]。还有研究发现,补肾强脊颗粒含药血清可下调 AS 成纤维细胞中 Smad4、磷酸化 Smad1、磷酸化 Smad5 蛋白的表达水平,表明补肾强脊颗粒可通过抑制 BMP/Smads 信号通路,抑制 AS 成纤维细胞的成骨分化^[45]。由此可知,雷公藤内酯醇、榄香烯、补肾强脊颗粒可通过抑制 BMP/Smads 通路,抑制 AS 成纤维细胞成骨分化,从而发挥抗 AS 的作用。

3 总结与展望

AS 是一种自身免疫性疾病,主要表现为骶髂关节和脊柱附着点的炎症,伴随 C 反应蛋白和血沉升高^[46]。随着疾病进展,炎症可累及脊柱、骶髂关节及周围软组织,导致脊柱畸形、髋关节融合和韧带骨化,形成竹节状外观,严重影响患者日常生活和活动能力^[47]。AS 的病理特征包括滑膜和韧带附着部位的慢性炎症、骨侵蚀、纤维化及骨化,最终引起脊柱关节骨化和局部骨质疏松^[48]。鉴于 AS 发病机制的复杂性,随着中医药理论与实践研究的不断深入,具有多成分、多靶点、多通路特点的中药有望成为治疗 AS 的新方向。本文综述发现,中药单体和复方可通过抑制 Wnt/ β -catenin、BMP/Smads、MAPK 信号通路,抑制细胞成骨分化;可通过调控 OPG/RANK/RANKL 信号通路,抑制破骨细胞分化;可通过调控 NF- κ B 信号通路,降低炎症反应;可通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,调控免疫反应和自噬;可通过调控 JAK/STAT 信号通路,从而发挥抗 AS 的作用。

中药单体和复方干预 AS 的研究虽然取得一定进展,但仍存在不足。首先,相关研究主要集中于体外实验和动物模型,缺乏大样本、多中心、长期随访的临床试验,且毒理学评估不足,限制了成果向临床转化;其次,靶点与信号通路的研究深度不够,多停留在单一通路,未揭示多通路相互作用机制和动态调控规律;再者,动物模型未有效结合中医证型,难以全面反映中医病因病机和证候特点。未来研究可增加随机对照试验,验证中药单体和复方的安全性与疗效;靶点与信号通路研究应进一步深化,构建多通路交互作用的系统模型,全面揭示中药干预 AS 的作用机制。

参考文献

[1] GOLDER V, SCHACHNA L. Ankylosing spondylitis: an update[J]. Aust Fam Physician, 2013, 42(11): 780-784.
[2] ZHANG S Z, PENG L Y, LI Q Y, et al. Spectrum of spon-

dyloarthritis among Chinese populations[J]. Curr Rheumatol Rep, 2022, 24(8): 247-258.

[3] ZHAO J L, HUANG C Y, HUANG H T, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis in a Chinese population: a systematic review and meta-analysis[J]. Rheumatol Int, 2020, 40(6): 859-872.
[4] HARRISON S R, MARZO-ORTEGA H. Have therapeutics enhanced our knowledge of axial spondyloarthritis? [J]. Curr Rheumatol Rep, 2023, 25(3): 56-67.
[5] WAN R H, JI Y, FAN Y H, et al. Efficacy and safety of Duhuo jisheng decoction combined with Western medicine in the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis[J]. Complement Ther Clin Pract, 2023, 51: 101739.
[6] RAYCHAUDHURI S P, SHAH R J, BANERJEE S, et al. JAK-STAT signaling and beyond in the pathogenesis of spondyloarthritis and their clinical significance[J]. Curr Rheumatol Rep, 2024, 26(6): 204-213.
[7] YANG L Y, WU Y S, LIN S H, et al. sPLA2-IB and PLA2R mediate insufficient autophagy and contribute to podocyte injury in idiopathic membranous nephropathy by activation of the p38 MAPK/mTOR/ULK1^{ser757} signaling pathway[J]. FASEB J, 2021, 35(2): e21170.
[8] LIU Z, MIN S, LU X, et al. Hyperactivation of PI3K/Akt/mTOR signal pathway impairs TNF- α -induced autophagy in mesenchymal stem cells from patients with ankylosing spondylitis[J]. J South Med Univ, 2022, 42(2): 272-277.
[9] DE LEON-OLIVA D, BARRENA-BLÁZQUEZ S, JIMÉNEZ-ÁLVAREZ L, et al. The RANK-RANKL-OPG system: a multifaceted regulator of homeostasis, immunity, and cancer[J]. Medicina (Kaunas), 2023, 59(10): 1752.
[10] QIAN B P, WANG X Q, QIU Y, et al. Association of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand (RANKL) gene polymorphisms with the susceptibility to ankylosing spondylitis: a case-control study[J]. J Orthop Sci, 2014, 19(2): 207-212.
[11] CHEN C H, CHEN H G, LIAO H T, et al. Soluble receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand (RANKL) and osteoprotegerin in ankylosing spondylitis: OPG is associated with poor physical mobility and reflects systemic inflammation[J]. Clin Rheumatol, 2010, 29(10): 1155-1161.
[12] WGOLDER V, SCHACHNA L. Ankylosing spondylitis: an update[J]. Aust Fam Physician, 2013, 42(11): 780-784.
[13] LIU J Q, XIAO Q, XIAO J N, et al. Wnt/ β -catenin signa-

- ling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):3.
- [14] CICI D, CORRADO A, ROTONDO C, et al. Wnt signaling and biological therapy in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22):5552.
- [15] LIU R, ZHANG X, JIANG G M, et al. Gene-gene interaction and association of Wnt/ β -catenin signaling pathway gene polymorphisms with ankylosing spondylitis susceptibility in the Chinese Han population[J]. *Autoimmunity*, 2019, 52(7/8):281-288.
- [16] LAI B, WU C H, LAI J H. Activation of c-Jun N-terminal kinase, a potential therapeutic target in autoimmune arthritis[J]. *Cells*, 2020, 9(11):2466.
- [17] SU J M, CUI L F, YANG W H, et al. Baseline high-sensitivity C-reactive protein predicts the risk of incident ankylosing spondylitis: results of a community-based prospective study[J]. *PLoS One*, 2019, 14(2):e0211946.
- [18] XIE J L, XU J R, CHEN H Y. Regulatory mechanisms of miR-212-3p on the secretion of inflammatory factors in monocyte-macrophages and the directed differentiation into osteoclasts in ankylosing spondylitis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(22):13411-13421.
- [19] XUE C, YAO Q F, GU X Y, et al. Evolving cognition of the JAK-STAT signaling pathway: autoimmune disorders and cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):204.
- [20] SHAH R J, BANERJEE S, RAYCHAUDHURI S, et al. JAK-STAT inhibitors in immune mediated diseases: an overview[J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2023, 89(5):691-699.
- [21] CHEN C, ZHANG X S, WANG Y. Analysis of JAK2 and STAT3 polymorphisms in patients with ankylosing spondylitis in Chinese Han population[J]. *Clin Immunol*, 2010, 136(3):442-446.
- [22] DEODHAR A, SLIWINSKA-STANCZYK P, XU H J, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(8):1004-1013.
- [23] JO S, WON E J, KIM M J, et al. STAT3 phosphorylation inhibition for treating inflammation and new bone formation in ankylosing spondylitis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(8):3923-3935.
- [24] DAI W B, HE Y F, KAI L. SPI1 regulates the progression of ankylosing spondylitis by modulating TLR5 via NF- κ B signaling[J]. *Inflammation*, 2023, 46(5):1697-1708.
- [25] DING M N, CHO E, CHEN Z H, et al. (S)-2-(cyclobutylamino)-N-(3-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-hydroxypropyl) isonicotinamide attenuates RANKL-induced osteoclast differentiation by inhibiting NF- κ B nuclear translocation[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5):4327.
- [26] FENG X Z, ZHU S B, QIAO J J, et al. CX3CL1 promotes M1 macrophage polarization and osteoclast differentiation through NF- κ B signaling pathway in ankylosing spondylitis *in vitro*[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1):573.
- [27] YAO X W, LIU H D, REN M X, et al. Aloe polysaccharide promotes osteogenesis potential of adipose-derived stromal cells via BMP-2/Smads and prevents ovariectomized-induced osteoporosis[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(12):11913-11924.
- [28] JIANG N, LIU H X, LIANG H Y, et al. Osteogenic differentiation characteristics of hip joint capsule fibroblasts obtained from patients with ankylosing spondylitis [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(4):331.
- [29] 丁香, 刘健, 陈晓露, 等. 雷公藤甲素通过 miR-23a-3p/PTEN/PI3K/Akt/mTOR 改善强直性脊柱炎滑膜成纤维细胞作用机制[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(12):6024-6029.
- [30] DING X, LIU J, CHEN X L, et al. Triptolide improving mechanism of action of ankylosing spondylitis synovial fibroblasts through miR-23a-3p/PTEN/PI3K/Akt/mTOR [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2023, 38(12):6024-6029.
- [31] 龙琰. 健脾化湿通络法改善强直性脊柱炎患者心功能的数据挖掘及对 miR-23a-3p/PTEN/PI3K/Akt/mTOR 的影响[D]. 合肥:安徽中医药大学, 2022.
- [32] LONG Y. Data mining and the effect of miR-23a-3p/PTEN/PI3K/Akt/mTOR signal pathway in the treatment of ankylosing spondylitis accompanying with cardiac function by invigorating the spleen, removing dampness and dredging collaterals[D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine, 2022.
- [31] 叶文芳, 刘健, 万磊, 等. 新风胶囊对强直性脊柱炎患者疗效及血清免疫球蛋白亚型、外周血淋巴细胞自噬的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36(3):310-316.
- [32] YE W F, LIU J, WAN L, et al. Effect of Xinfeng capsule on AS patients and their serum immunoglobulin subtypes and peripheral lymphocyte autophagy[J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2016, 36(3):310-316.
- [32] 丁繁荣. 清热舒督汤治疗活动期强直性脊柱炎临床疗效观察及其作用机制的研究[D]. 济南:山东中医药大学,

2020.

DING F R. Clinical observation of Qingre shudu decoction in the treatment of active ankylosing spondylitis and its mechanism[D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2020.

- [33] 徐波,徐蕾. 阳和汤加减对强直性脊柱炎小鼠RANKL系统表达的影响[J]. 中医药临床杂志, 2018, 30(10): 1844-1846.

XU B, XU L. Effect of modified Yanghe decoction on RANKL system expression in ankylosing spondylitis mice[J]. Clin J Tradit Chin Med, 2018, 30(10): 1844-1846.

- [34] 马丽瑶. 益肾蠲痹法对强直性脊柱炎骨丢失调控的临床和实验研究[D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2023.

MA L Y. Chical research of the effects of serum containing Yishen juanbi decoction on bone loss of ankylosing spondylitis[D]. Hangzhou: Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, 2023.

- [35] 李灿,刘丹,罗常春,等. 壮督驱寒合剂对强直性脊柱炎模型小鼠 miR-29a 及 Wnt 信号通路的影响[J]. 陕西中医, 2020, 41(8): 1038-1041.

LI C, LIU D, LUO C C, et al. Effects of Zhuangdu quhan mixture on miR-29a and Wnt pathway in the ankylosing spondylitis model mice[J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2020, 41(8): 1038-1041.

- [36] 李艳萍. 补肾强督方干预强直性脊柱炎病理性新骨形成的实验研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.

LI Y P. Experimental study on the intervention of Bushen qiangdu recipe on pathological new bone formation in ankylosing spondylitis[D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2019.

- [37] 郑家春,熊正罡,赵洋洋,等. 丹皮酚对强直性脊柱炎小鼠跟腱滑膜的影响[J]. 中国矫形外科杂志, 2021, 29(11): 1019-1023.

ZHENG J C, XIONG Z G, ZHAO Y Y, et al. Effects of paeonol on Achilles tendon and synovium in ankylosing spondylitis mouse model[J]. Orthop J China, 2021, 29(11): 1019-1023.

- [38] LI J X, CHEN Z X, LIAO H B, et al. Anti-osteogenic effect of danshensu in ankylosing spondylitis: an *in vitro* study based on integrated network pharmacology[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 772190.

- [39] 徐晓涵,刘宏潇,屈馨宁,等. 基于网络药理学及实验验证探讨淫羊藿苷干预强直性脊柱炎的分子机制[J]. 中医基础医学杂志, 2024, 30(3): 1019-1023.

XU X H, LIU H X, QU X N, et al. Exploration of the molecular mechanism of icariin intervention in ankylosing spondylitis based on network pharmacology and experimental verification[J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2024, 30(3): 1019-1023.

- [40] 尚娟. 加味愈痛丸治疗强直性脊柱炎疗效观察及对血清 JAK/STAT 信号通路的影响[J]. 新中医, 2023, 55(21): 77-82.

SHANG J. Effect of modified Yutong pills on ankylosing spondylitis and its influence on serum JAK/STAT signaling pathway[J]. J New Chin Med, 2023, 55(21): 77-82.

- [41] DING M H, XU P G, WANG Y, et al. Resveratrol attenuates ankylosing spondylitis in mice by inhibiting the TLR4/NF- κ B/NLRP3 pathway and regulating gut microbiota[J]. Immunol Invest, 2023, 52(2): 194-209.

- [42] SONG C Y, WANG K Y, QIAN B P, et al. Nrf-2/ROS/NF- κ B pathway is modulated by cynarin in human mesenchymal stem cells *in vitro* from ankylosing spondylitis[J]. Clin Transl Sci, 2024, 17(3): e13748.

- [43] WANG G L, CAI J, ZHANG J S, et al. Mechanism of tripolidide in treating ankylosing spondylitis through the anti-ossification effect of the BMP/Smad signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(2): 2731-2737.

- [44] ZHOU Y Y, LIU H X, JIANG N, et al. Elemene, the essential oil of *Curcuma wenyujin*, inhibits osteogenic differentiation in ankylosing spondylitis[J]. Joint Bone Spine, 2015, 82(2): 100-103.

- [45] LIU H X, JIANG N, LIANG H Y, et al. Bushen qiangji granule medicated serum inhibits osteogenic differentiation of fibroblasts in ankylosing spondylitis by inhibiting the BMP/Smads signal pathway *in vitro*[J]. Chin J Integr Med, 2016, 22(11): 817-822.

- [46] MAURO D, THOMAS R, GUGGINO G, et al. Ankylosing spondylitis: an autoimmune or autoinflammatory disease? [J]. Nat Rev Rheumatol, 2021, 17(7): 387-404.

- [47] ZHU W, HE X X, CHENG K Y, et al. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments[J]. Bone Res, 2019, 7: 22.

- [48] KLAVDIANOU K, TSIAMI S, BARALIAKOS X. New developments in ankylosing spondylitis-status in 2021[J]. Rheumatology (Oxford), 2021, 60(Suppl. 6): VI29-VI37.

(收稿日期: 2024-08-23 修回日期: 2025-01-09)

(编辑: 唐晓莲)