

• 综述 •

黄连素在治疗类风湿关节炎中的作用机制研究进展*

王延康^{1,2}综述,余松^{1,2},张茂森^{1,2},曹萌¹,刘欢¹,栾晶^{1△}审校

(1. 西安医学院基础与转化医学研究所/陕西省缺血性心血管疾病重点实验室/陕西省脑疾病重点实验室,陕西西安 710021; 2. 西安医学院公共卫生学院,陕西西安 710021)

[摘要] 黄连素是从黄连等中草药中分离出来的一种异喹啉生物碱,已被证实具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、抗菌、保肝、保护神经、降血脂和降血糖等多种药理学作用。近年来,研究发现黄连素在类风湿关节炎的治疗中具有较好的效果和应用前景。该文综述了黄连素在类风湿关节炎治疗时发挥的作用,包括抑制滑膜成纤维细胞、调节免疫细胞及肠道微生物菌群等。

[关键词] 黄连素; 类风湿关节炎; 治疗效果; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.06.021 **中图分类号:**R392.5

文章编号:1009-5519(2023)06-0997-05 **文献标识码:**A

Research progress on the mechanism of berberine in the treatment of rheumatoid arthritis*

WANG Yankang^{1,2}, YU Song^{1,2}, ZHANG Maosen^{1,2}, CAO Meng¹, LIU Huan¹, LUAN Jing^{1△}

(1. Institute of Basic and Translational Medicine Xi'an Medical University/Shaanxi Key Laboratory of Ischemic Cardiovascular Disease/Shaanxi Key Laboratory of Brain Disorders, Xi'an, Shaanxi 710021, China; 2. School of Public Health, Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi 710021, China)

[Abstract] Berberine is an isoquinoline alkaloid isolated from Chinese herbal medicine such as *Coptis chinensis*, which has been proved to have many pharmacological effects, such as anti-oxidation, anti-inflammatory, anti-tumor, antibacterial, liver protection, nerve protection, blood lipid lowering and blood glucose lowering. In recent years, it has been found that berberine has good effect and application prospect in the treatment of rheumatoid arthritis. The article reviews the role of berberine in the treatment of rheumatoid arthritis, including inhibition of synovial fibroblasts, regulation of immune cells and intestinal microbiota, etc.

[Key words] Berberine; Rheumatoid arthritis; Therapeutic effect; Review

类风湿关节炎(RA)是一种自身免疫性疾病,主要表现为多关节、小关节发病。现有的药物不能根治RA,且常伴有多种不良反应。目前被广泛认可的生物抗体药物疗效较好,但其价格昂贵且部分患者需要长期甚至终身服药,患者承受着严重的经济负担。近年来,黄连素被用于RA的治疗并表现出良好的疗效,其可显著缓解对多种抗风湿药物耐受的难治性RA患者的症状,并且其价格较为低廉,可以大幅降低医疗成本。本文详细综述了黄连素对RA的治疗效果及具体机制。

1 概述

1.1 RA RA是一种自身免疫性、慢性、炎症性疾病,其基本病理改变为关节组织滑膜炎,可造成关节软骨、骨和关节囊的破坏,病情进展至中后期还可

累及多器官、多系统损害^[1]。RA的全球患病率为0.5%~1.0%,女性的患病率是男性的2~3倍^[2],其严重影响了患者的生活质量。目前,临床上治疗RA的方法主要包括采用传统的抗风湿药物(如氨甲蝶呤、柳氮磺吡啶等)进行治疗,到了疾病的中后期,可考虑滑膜切除术等手术治疗及采用新型靶向生物制剂和纳米载药系统治疗等^[3]。在相当多的患者中,传统的抗风湿药物效果不佳,常伴有不良反应,如心血管损伤、胃肠道出血、肝肾毒性、患肿瘤的风险增加等^[4]。生物类靶向药物虽然效果较好,但其价格昂贵并且患者需要长期甚至终身服药,这给患者带来严重的经济负担。因此,开发更多可选择的、安全的、经济的、有效的抗风湿药物迫在眉睫,而中药为创新抗RA药物的挖掘提供很多新思路。

* 基金项目:陕西省教育厅重点科学研究计划项目(21JS040);陕西省西安市科协青年人才托举计划项目(095920211336);西安医学院校级科技计划资助项目(2020DOC25)。

△ 通信作者, E-mail:luanjing666@126.com。

随着中医药研究领域中组学技术和生物信息学的发展,越来越多中草药的组成和作用机制有了明确的科学依据。近年来,从黄连等中草药中分离出来的异喹啉生物碱——黄连素,被用于 RA 的治疗并表现出良好的临床疗效,其可显著缓解对多种抗风湿药耐受的难治性 RA 患者的症状。尤为重要的是,黄连素在体内外均被证实具有显著的抗 RA 作用,且表现出与已上市的化学药品不同的多作用靶点。此外,黄连素价格低廉,可大大降低患者医疗成本。

1.2 黄连素 黄连素又被称为小檗碱,是从黄连、黄柏、三颗针等中草药中分离出来的一种异喹啉生物碱,分子式为 $C_{20}H_{18}NO_4$,相对分子质量为 336.36。异喹啉生物碱拥有多种药理学作用,如抗炎、镇痛、解痉和缓解哮喘作用。临床上,黄连素对 RA、迟发性超敏反应、溃疡性结肠炎和其他风湿性免疫性疾病均有治疗作用^[5]。目前已有大量研究证实黄连素具有较好的抗 RA 效果^[6-8]。

2 黄连素抗 RA 作用机制

2.1 黄连素对成纤维样滑膜细胞 (FLS) 的抑制作用 作为一种重要的间充质细胞,FLS 是炎症性滑膜炎中组织损伤和基质重塑的直接效应细胞^[9],其在 RA 的发生发展中发挥着非常重要的作用,包括诱导炎症、促进新血管形成、刺激破骨细胞生成、促进骨降解等^[6]。对 RA 患者关节腔中分离出的 RA-FLS 细胞的体外研究表明,黄连素可呈剂量依赖性地诱导 FLS 细胞周期停滞和细胞凋亡^[6]。黄连素可通过诱导细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK) 抑制剂 Kip1/p27 和 Cip1/p21 来抑制 G0/G1 期的细胞周期,从而抑制细胞从 G0/G1 期到 S 期的进程,并降低 CDK 和细胞周期蛋白 (包括 CDK2、CDK4、CDK6 和细胞周期蛋白 D1、D2、E) 的蛋白水平,以及其介导的细胞周期进程^[10]。此外,黄连素还可通过上调促凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤 (Bcl) 相关 X 蛋白 (BAX) 的表达来抑制 Bcl-2 和 Bcl-xL 的表达,破坏线粒体膜电位及活化天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 (Caspase)-3、Caspase-9 和聚二磷酸核糖聚合酶等途径诱导 RA-FLS 细胞凋亡^[10]。RA 患者 FLS 的侵袭能力依赖于血液和关节滑液中循环的促炎介质的表达水平^[11],而黄连素可显著降低血液和关节腔中的核因子 κ B 受体活化因子配体 (RANKL) 及促炎细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL)-17、IL-6、IL-1 β 的表达^[8]。

近期研究发现,IL-21 在 RA 患者关节腔中发挥促炎作用,具体如下:IL-21 可通过诱导磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)/丝苏氨酸蛋白激酶 (Akt) 信号通路促进 FLS 增殖;同时,IL-21 还可促进 FLS 细胞自身 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的表达^[12]。据报道,黄连素可通过调节佐剂诱导的佐剂诱导型关节炎 (AIA) 大鼠 FLS 中

PI3K/Akt 信号通路,进而抑制 IL-21/IL-21R 介导的 AIA FLS 增殖^[13-14]。在 AIA FLS 体外培养过程中,黄连素的加入可抑制 IL-21 (20 ng/mL) 介导的炎性细胞因子,如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-23 的分泌。此外,IL-21 还可以通过调控 PI3K/Akt 信号通路诱导抗凋亡转录因子 Bcl-2 表达来逃避 AIA FLS 的凋亡,并减少 AIA FLS 中促凋亡蛋白 BAX 表达,使 AIA FLS 的增殖失控,而黄连素的加入可显著抑制上述作用^[15]。

TNF- α 刺激下的 RA-FLS 细胞内高表达促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-25 和 IL-33,脂肪生成活性增加,关键脂质代谢调节因子如固醇调节元件结合蛋白 1 (SREBP-1) 的表达升高。黄连素可抑制上述细胞因子的表达水平,下调 SREBP-1 的表达,降低细胞内脂生成的关键中间代谢物软脂酸的水平,从而抑制 TNF- α 刺激的 RA-FLS 细胞的炎性表型。溶血磷脂酸 (LPA) 是一种炎性磷脂,可诱导多种细胞的增殖,在 RA 中显著升高。LPA 被认为是 RA 患者滑膜增生的独立危险因素。黄连素可通过阻断 LPA 受体 1,抑制小 G 蛋白/Raf 蛋白激酶/细胞外调节蛋白激酶/p38 丝裂原活化蛋白激酶轴的激活,从而抑制炎性细胞因子 IL-6 和 TNF- α 在 RA-FLS 细胞中大量表达及抑制 RA-FLS 细胞的增殖^[16]。

2.2 对 M1/M2 巨噬细胞的调节作用 巨噬细胞广泛分布于几乎所有人体组织和器官中,其主要功能是对细胞残片及病原体的吞噬作用,并激活淋巴细胞或其他免疫细胞对病原体做出应答^[17]。同时,巨噬细胞还能产生各种细胞因子和趋化因子等,具有广泛的免疫调节作用^[18]。研究表明,巨噬细胞在诱导 RA 炎症进展和关节破坏中起关键作用,滑膜内浸润的巨噬细胞数量与疾病活动和关节侵蚀的程度密切相关^[19]。巨噬细胞可分化为 M1、M2 型两种功能相反的极化状态。M1 型巨噬细胞分泌促炎细胞因子,参与炎症反应;M2 型巨噬细胞分泌抑炎细胞因子,抑制炎症和诱导组织修复^[20]。研究发现,在 RA 患者的关节滑液中 M1/M2 巨噬细胞的比率显著升高^[21]。有研究指出,黄连素可抑制 M1 型巨噬细胞分泌的细胞因子 (TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6) 水平,上调 M2 型巨噬细胞分泌的细胞因子 [IL-10 和转化生长因子 β 1 (TGF β 1)] 水平,从而恢复体内 M1/M2 的平衡^[22]。另有研究发现,黄连素可诱导 M1 型巨噬细胞向 M2 型极化,并通过激活腺苷酸依赖的蛋白激酶通路显著抑制核转录因子- κ B 活性,抑制促炎细胞因子的产生^[6,22]。

2.3 对 Th1 和 Th17 细胞的调节作用 Th1 细胞和 Th17 细胞属于 CD4⁺ T 细胞的 2 个细胞亚群,在 RA 病情进展中发挥重要作用。Th1 细胞主要产生干扰素 γ (IFN- γ),参与细胞内病原体的消除及细胞介导

的迟发型超敏反应^[18]。Th17 细胞主要分泌 IL-17, 其与 RA 的严重程度和病情进展密切相关^[23]。作为一种促炎细胞因子, IL-17 可作用于内皮细胞、成纤维细胞、角质形成细胞、上皮细胞和巨噬细胞等, 并且能促进多种细胞因子包括 IL-6、IL-1、TNF- α 、TGF- β 、粒细胞集落刺激因子、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子和多种趋化因子如巨噬细胞炎症蛋白 2、细胞因子诱导的中性粒细胞趋化因子、单核细胞趋化蛋白-1 及前列腺素等的生成^[24]。酪氨酸蛋白激酶(JAK)-信号转导子和转录活化子(STAT)信号通路是调节 Th1 和 Th17 细胞分化和功能的重要信号传导通路^[25], STAT1 和 STAT4 是 JAK/STAT 家族的主要成员, 经过 IL-12 刺激后被激活并参与 Th1 细胞的分化^[26]。STAT3 是 Th17 谱系发生的重要信号传导介质, 可被 TGF- β 、IL-6 和 IL-23 细胞因子激活。STAT1 和 STAT4 的 T-box 家族的新型转录因子(T-bet)和 STAT3 的维甲酸孤儿核受体 γ t(ROR γ t)转录因子可参与上述信号通路的活化^[27]。黄连素可下调 STAT4 和 STAT1 的磷酸化水平, 抑制 T-bet 在 Th1 细胞中的表达, 降低 Th1、Th17 细胞的比例及 IL-17 和 IFN- γ 的水平^[28]。在 AIA 大鼠脾脏分离的原代 T 细胞的体外研究中, 黄连素可通过下调 Th17 细胞表面标志物 CD196 和 ROR γ t 转录因子来抑制 Th17 细胞的分化^[29]。

2.4 对调节性 T 细胞(Treg)/Th17 细胞平衡的改善调节作用 Tregs 是维持机体免疫耐受的重要因素之一, 可分泌抑制性细胞因子包括 IL-10、IL-35 和 TGF- β 等, 抑制 Th1 和 Th17 细胞的功能^[30]。研究证实, Treg/Th17 细胞失衡在 RA 的发生和发展中起着关键作用, 而黄连素对 RA 患者体内 Treg/Th17 的平衡具有调节作用^[6]。此外, 黄连素还可通过激活原始 CD4⁺T 细胞的芳香烃受体(AhR)/细胞色素 P450 家族 1 亚家族 A 多肽 1(CYP1A1)/叉头状转录因子 p3(Foxp3)轴促进其分化为 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞^[15]。Treg 细胞的分化和存活依赖于 Foxp3 的诱导, Foxp3 是通过 AhR 转录因子和 CYP1A1 水平的升高来诱导的, 后者是 AhR 的下游元件^[31]。在机制上, 黄连素激活 AhR 转录因子, 从而上调 CYP1A1 水平, 增加 Foxp3 的表达^[15]。

2.5 对树突状细胞(DCs)的抑制作用 DCs 呈递抗原的功能极强, 不仅在免疫调节中发挥作用, 还可维持内环境的稳态^[32]。在 RA 中, 一方面 DCs 向 T 细胞呈递相关抗原, 促进自身免疫细胞过渡活化, 攻击关节组织进而导致关节损伤; 另一方面, DCs 的凋亡缺陷可导致 DCs 不断积累, 进一步持续放大激活机体免疫系统。因此, 及时清除异常活化的 DCs 可有效预防免疫系统的过度激活, 控制 RA 病情进展。研究发

现, 黄连素可诱导来源于小鼠骨髓的间充质干细胞中的 DCs 凋亡^[6]。但是, 新分离出的骨髓来源 DCs 对黄连素并不敏感, 而在 DCs 分化过程中, 随着黄连素剂量的增加, 细胞凋亡量逐渐升高^[11]。在骨髓间充质干细胞和小鼠 Jurkat 细胞、腹腔巨噬细胞、RAW 264.7 细胞(小鼠单核巨噬细胞白血病细胞)中给予相同浓度的黄连素后, 只有骨髓间充质干细胞中的 DCs 凋亡水平升高, 而其余均无显著变化, 提示黄连素对 DCs 具有特异性促凋亡作用, 但其在细胞内发挥抗凋亡作用的具体机制尚不清楚^[6]。根据 DCs 分化程度、表型分子和关键转录因子可将 DCs 分为不同的亚型^[32], 其中参与 RA 发病的主要亚型包括脾脏中的 DCs 和来源于骨髓的髓样 DCs。将这 2 种不同来源的 DCs 经相同浓度的黄连素处理后其凋亡水平相近, 提示黄连素的促凋亡作用与 DCs 的亚型无关^[6]。另有研究发现, 黄连素可使脾脏中成熟的 DCs/未成熟的 DCs 的比例显著下降, 提示黄连素可选择性诱导成熟的 DCs 凋亡, 从而有效抑制 RA 病情进展^[11]。

2.6 黄连素通过调节肠道微生物菌群发挥抗炎作用 自然环境中所有微生物的集合称为微生物群落, 具体包括细菌、真菌和病菌^[33], 人体肠道微生物菌群对于宿主健康来说是一把双刃剑。对肠道微生物菌群的研究表明, RA 患者肠道微生物菌群多样性较健康人相比有所下降, 其与 RA 发病时间和患者自身抗体水平相关。与健康个体相比, RA 患者的特点是微生物菌群丰度增加或减少。有研究发现, 胶原诱导关节炎(CIA)大鼠的肠道微生物多样性和丰富度高于健康大鼠, 黄连素可通过降低 CIA 大鼠肠道微生物群的多样性和丰富度来改善 RA 病情的严重程度和进展^[34]。

3 小结与展望

RA 的发病机制极其复杂, 目前尚无根治方法。越来越多的临床和动物研究表明, 黄连素在 RA 及其并发症的治疗中表现出良好的效果, 其对 RA 的治疗呈多靶点和多效性。在 RA 的研究中, AIA 模型和 CIA 模型目前是应用较多的动物模型。多项研究证实, 黄连素可抑制 AIA 或 CIA 模型关节组织滑膜增生、炎性细胞浸润、血管翳形成、关节间隙狭窄、软骨损伤和骨侵蚀等病理症状^[6,30]。经黄连素治疗后的动物体内抗 II 型胶原的免疫球蛋白 G 水平、关节炎指数和足肿胀程度显著降低^[35-36]。

作为一种天然产物, 黄连素的不良反应更低, 价格也更经济。以黄连素为主要成分或复方成分的 RA 治疗药物的开发具有极大潜力。目前, 中草药治疗 RA 等复杂疾病多采用方剂治疗, 如当归四逆汤、桂枝附子汤和黄芪桂枝五物汤等, 三者的有效成分中均含有黄连素, 其在中医临床上可有效控制 RA 病情^[37]。

黄连素其他有益的治疗效果仍然需要进一步探索。期待未来有更多临床前动物实验数据和临床数据的支持,促进针对 RA 治疗的黄连素有效治疗方案的形成,为广大患者造福。

参考文献

- [1] 龚雪,汪元. 类风湿关节炎中医病因病机研究进展[J]. 风湿病与关节炎, 2020, 9(6): 62-65.
- [2] WASSERMAN A. Rheumatoid arthritis: Common questions about diagnosis and management[J]. Am Fam Physician, 2018; 97(7): 455-462.
- [3] 许海艳,况南珍,张瑜娟,等. 类风湿性关节炎治疗方法的研究进展[J]. 南昌大学学报(医学版), 2020, 60(5): 97-102.
- [4] ZHANG Q, LIU J, ZHANG M, et al. Apoptosis induction of fibroblast-like synoviocytes is an important molecular-mechanism for herbal medicine along with its active components in treating rheumatoid arthritis[J]. Biomolecules, 2019, 9(12): 795-823.
- [5] LI S, LIU X, CHEN X, et al. Research progress on anti-inflammatory effects and mechanisms of alkaloids from chinese medical herbs[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020(4): 1-10.
- [6] SHEN P, JIAO Y, MIAO L, et al. Immunomodulatory effects of berberine on the inflamed joint reveal new therapeutic targets for rheumatoid arthritis management[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(21): 12234-12245.
- [7] SUJITHA S, DINESH P, RASOOL M. Berberine encapsulated PEG-coated liposomes attenuate Wnt1/beta-catenin signaling in rheumatoid arthritis via miR-23a activation [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2020, 149(4): 170-191.
- [8] FAN X X, XU M Z, LEUNG ELAINE L H, et al. ROS-responsive berberine polymeric micelles effectively suppressed the inflammation of rheumatoid arthritis by targeting mitochondria[J]. Nanomicro Lett, 2020, 12(6): 14.
- [9] LIAO L, LIANG K, LAN L, et al. Marker genes change of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis patients[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021(3): 1-17.
- [10] WANG X, JIANG S, SUN Q W, et al. Effects of berberine on human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes[J]. Exp Biol Med, 2011, 236(7): 859-866.
- [11] CHEN D, CAI X, OUYANG H, et al. Increased eEF2K promotes glycolysis and aggressive behaviors of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis [J]. Inflamm Res, 2022, 15: 1729-1744.
- [12] DINESH P, RASOOL M K. Berberine inhibits IL-21/IL-21R mediated inflammatory proliferation of fibroblast-like synoviocytes through the attenuation of PI3K/Akt signaling pathway and ameliorates IL-21 mediated osteoclastogenesis [J]. Cytokine, 2018, 106: 54-66.
- [13] VOMERO M, BARBATI C, COLASANTI T, et al. Autophagy and rheumatoid arthritis: Current knowledges and future perspectives [J]. Front Immunol, 2018, 9: 1577.
- [14] CHEN Y, CHANG C, CHEN H, et al. Association between autophagy and inflammation in patients with rheumatoid arthritis receiving biologic therapy[J]. Arthritis Res Ther, 2018, 20(1): 268-278.
- [15] DINESH P, RASOOL M. Berberine mitigates IL-21/IL-21R mediated autophagic influx in fibroblast-like synoviocytes and regulates Th17/Treg imbalance in rheumatoid arthritis[J]. Apoptosis, 2019, 24: 644-661.
- [16] WANG H, TU S, YANG S, et al. Berberine modulates LPA function to inhibit the proliferation and inflammation of FLS-RA via p38/ERK MAPK pathway mediated by LPA 1[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 1-12.
- [17] BHATTACHARYA S, AGGARWAL A. M2 macrophages and their role in rheumatic diseases[J]. Rheumatol Int, 2019, 39: 769-780.
- [18] EHTESHAMFAR S, AKHBARI M, AFSHARI J, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory impacts of berberine on activation of autoreactive T cells in autoimmune inflammation [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(23): 13573-13588.
- [19] RANA A K, LI Y, DANG Q, et al. Monocytes in rheumatoid arthritis: Circulating precursors of macrophages and osteoclasts and, their heterogeneity and plasticity role in RA pathogenesis [J]. Int Immunopharmacol, 2018, 65: 348-

- 359.
- [20] WANG Y, HAN C, CUI D, et al. Is macrophage polarization important in rheumatoid arthritis? [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017; 50: 345-52.
- [21] FUKUI S, IWAMOTO N, TAKATANI A, et al. M1 and M2 monocytes in rheumatoid arthritis: A contribution of imbalance of M1/M2 monocytes to osteoclastogenesis [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1958.
- [22] ZHOU J, YU Y, YANG X, et al. Berberine attenuates arthritis in adjuvant-induced arthritic rats associated with regulating polarization of macrophages through AMPK/NF- κ B pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 852: 179-188.
- [23] YANG P, QIAN F Y, ZHANG M F, et al. Th17 cell pathogenicity and plasticity in rheumatoid arthritis [J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 106(6): 1233-1240.
- [24] BUNTE K, BEIKLER T. Th17 Cells and the IL-23/IL-17 axis in the pathogenesis of periodontitis and immune-mediated inflammatory diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(14): 3394-3417.
- [25] ZHANG Z H, CHEN F F, LI J H, et al. 1, 25 (OH) $_2$ D $_3$ suppresses proinflammatory responses by inhibiting Th1 cell differentiation and cytokine production through the JAK/STAT pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10: 2737-2746.
- [26] LUCKJEERAM R V, ZHOU R, VERMA A D, et al. CD4 $^+$ T cells: Differentiation and functions [J]. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012(12): 925135.
- [27] HOEFIG K P, HEISSMEYER V. Posttranscriptional regulation of T helper cell fate decisions [J]. *J Cell Biol*, 2018, 217(8): 2615-2631.
- [28] LIU X, ZHANG X, YE L, et al. Protective mechanisms of berberine against experimental autoimmune myocarditis in a rat model [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 79(4): 222-230.
- [29] YUE M, XIA Y, SHI C, et al. Berberine ameliorates collagen-induced arthritis in rats by suppressing Th17 cell responses via inducing cortistatin in the gut [J]. *FEBS J*, 2017, 284(17): 2786-2801.
- [30] DOMINGUEZ-VILLAR M, HAFLE D A. Regulatory T cells in autoimmune disease [J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(7): 665-673.
- [31] TONG B, YUAN X, DOU Y, et al. Norisoboldine, an isoquinoline alkaloid, acts as an aryl hydrocarbon receptor ligand to induce intestinal Treg cells and thereby attenuate arthritis [J]. *Int J Biochem Cell*, 2016, 75: 63-73.
- [32] 张红庆, 任玥, 吴晓牧. 树突状细胞在多发硬化中作用的研究进展 [J]. *江西医药*, 2020, 55(12): 1900-1903.
- [33] MOON J, YOON C, CHOI S, et al. Can gut microbiota affect dry eye syndrome? [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): 8443-8470.
- [34] XU H, LIU M, CAO J, et al. The dynamic interplay between the gut microbiota and autoimmune diseases [J]. *J Immunol Res*, 2019, 2019: 7546047.
- [35] YUE M, TAO Y, FANG Y, et al. The gut microbiota modulator berberine ameliorates collagen-induced arthritis in rats by facilitating the generation of butyrate and adjusting the intestinal hypoxia and nitrate supply [J]. *FASEB J*, 2019, 33(11): 12311-12323.
- [36] WANG Z, CHEN Z, YANG S, et al. Berberine ameliorates collagen-induced arthritis in rats associated with anti-inflammatory and anti-angiogenic effects [J]. *Inflammation*, 2014, 37(5): 1789-1798.
- [37] WANG K, GAO Y, LU C, et al. Uncovering the complexity mechanism of different formulas treatment for rheumatoid arthritis based on a novel network pharmacology model [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1035.

(收稿日期: 2022-06-13 修回日期: 2022-12-18)