

中医药调控Notch信号通路治疗类风湿关节炎的研究进展



李明霞, 陈军龙, 何变强, 何文奎, 高万鹏

玉门市总医院中医分院风湿科 (甘肃玉门 735211)

【摘要】 类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一类以滑膜炎症、关节组织侵蚀及软骨退变为核心病理特征的全身性自身免疫性疾病。病情进展至严重阶段时不仅累及关节, 还可影响心脏、肺脏等重要脏器及神经系统, 对患者的生理与心理健康均造成严重威胁。在 RA 治疗领域, 中医药具有多靶点、多途径干预的显著特点, 且临床不良反应发生率相对较低, 展现出独特的应用优势。现有研究表明, 中药活性单体、复方制剂及外治法可通过调控 Notch 信号通路的活性, 下调炎症因子释放水平, 减轻骨组织的破坏程度, 并缓解关节疼痛等临床症状, 最终实现对 RA 病情进展的有效控制。基于此, 本文就 Notch 信号通路功能以及在 RA 中的作用进行介绍, 同时探讨中医药的干预研究进展, 以期为基于靶向 Notch 信号通路防治 RA 的治疗策略提供理论依据。

【关键词】 类风湿关节炎; Notch 信号通路; 中医药; 作用机制

【中图分类号】 R 593.22 **【文献标识码】** A

Research progress of traditional Chinese medicine on the regulation of Notch signaling pathway in the treatment of rheumatoid arthritis

LI Mingxia, CHEN Junlong, HE Bianqiang, HE Wenkui, GAO Wanpeng

Department of Rheumatology, Traditional Chinese Medicine Branch of Yumen General Hospital, Yumen 735211, Gansu Province, China

Corresponding author: LI Mingxia, Email: kyyx6e@163.com

【Abstract】 Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic autoimmune disease characterized by synovial inflammation, joint tissue erosion, and cartilage degeneration. When the disease progresses to severe stages, it not only affects joints but also impacts vital organs such as the heart and lungs, as well as the nervous system, posing serious threats to both the physical and mental health of patients. In RA treatment, traditional Chinese medicine (TCM) demonstrates distinct advantages through its multi-targeted, multi-pathway intervention approach with relatively low rates of clinical adverse reactions. Existing research confirms that active TCM monomers, compound formulations, and external therapies can regulate Notch signaling pathway activity. This regulation downregulates inflammatory cytokine release, reduces bone tissue destruction, alleviates joint pain and other clinical symptoms, ultimately achieving effective control over RA progression. Based on this, this paper introduces the function of the Notch signaling pathway and its specific role in RA, while also exploring progress of TCM intervention research. This aims to provide a theoretical basis for

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202511026

基金项目: 酒泉市科技计划项目 (2023MB3025)

通信作者: 李明霞, Email: kyyx6e@163.com

therapeutic strategies targeting the Notch signaling pathway in the prevention and treatment of RA.

【Keywords】 Rheumatoid arthritis; Notch signaling pathway; Traditional Chinese medicine; Mechanism

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种慢性自身免疫性疾病, 其主要病理特征是关节软骨和骨组织受损、滑膜增生、慢性炎症和血管翳形成。该病可引起晨僵、关节疼痛和运动功能受损等症状^[1]。据报道, RA 的全球患病率约为 0.5%~2%, 其中 2/3 的病例来源于女性^[2]。RA 的发病机制可能与基因、表观遗传学、环境因素等有关, 目前尚未完全阐明。RA 临床治疗药物以镇痛药、非甾体抗炎药、抗风湿药、免疫抑制药等为主, 但这些药物均具有潜在药物不良反应, 难以达到理想的疗效^[3]。

近年来, 中医药在 RA 治疗方面取得显著进展, 凭借其多途径、多靶点的作用机制及较高的安全性已获得广泛关注, 有望成为潜在的 RA 临床治疗策略^[4]。Notch 信号通路是一种高度保守的细胞间通讯途径, 在胚胎发育、细胞分化、增殖、细胞凋亡和命运决定中起着至关重要的作用^[5-6]。Notch 信号通路通过参与炎性细胞浸润、成纤维样滑膜细胞增殖、微血管形成及骨质破坏等多种病理过程, 在 RA 中发挥着关键作用。因此, 对 Notch 信号通路在 RA 中的相关机制进行研究, 进一步了解 RA 的发病机制, 并探讨中医药靶向 Notch 信号通路治疗 RA 的研究进展, 对防治 RA 具有重要意义。

1 Notch信号通路概述

在哺乳动物细胞内, Notch 受体家族主要包括 Notch1、Notch2、Notch3 和 Notch4 四种亚型, 与之结合的配体则分为两类: Delta 样配体 (Delta-like ligand, DLL), 如 DLL1、DLL3 与 DLL4, 和锯齿状配体 (包括 Jagged1 与 Jagged2), 这些配体和受体是广泛分布在细胞膜上的单通道跨膜蛋白^[7]。Notch 信号传导通常发生在两个相邻细胞之间, 经典的激活途径起始于信号细胞配体与反应细胞受体的相互作用。当配体与受体结合后, Notch 受体需要经过两次酶切过程, 第一次酶切是由金属蛋白酶 (ADAM 家族) 介导的, 酶切位点为 S2^[8]。随后, S2 剪切后产生的 Notch 受体中间产物进一步被由 4 个蛋白亚基组成的跨

膜 γ 分泌酶复合体剪切, 酶切位点为 S3, 产生 Notch 细胞内结构域 (Notch intracellular domain, NICD)^[9]。NICD 是 Notch 信号通路的核心活性片段, 其进入细胞质后迅速进行核转移, 随后与转录因子 CSL 结合形成复合物, 并与共激活因子 MAML 等一起激活靶基因的转录。这些靶基因包括毛状和分裂增强子 (hairy and enhancer of split, Hes) 和含 YRPW 基序的 Hes 相关蛋白 (Hes-related with YRPW motif, Hey) 家族, 在细胞分化中发挥着重要的调节作用^[10]。

2 Notch信号通路与RA

RA 是一种受遗传与环境调控的慢性自身免疫疾病, 以滑膜增生、关节不可逆损伤为核心特征, 其发病机制复杂且现有治疗效果有限。Notch 信号通路作为进化上高度保守的细胞间通讯通路, 通过相邻细胞的受体-配体相互作用激活, 在 RA 病理进程中发挥关键调控作用。研究表明, 在 RA 患者的滑膜细胞、血管内皮细胞中, Notch 通路的表达与激活显著增强, 其不仅能直接刺激滑膜细胞加速肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 等促炎因子生成, 还可介导 TNF- α 诱导的成纤维样滑膜细胞 IL-6 分泌, 形成炎症放大循环; 同时, Notch1 的 NICD 在巨噬细胞中过表达时, 也会显著提升 TNF- α 、IL-6 水平, 进一步加重关节炎症^[11-12]。此外, 在 RA 滑膜组织缺氧微环境中, Notch 通路还与缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 协同调控病理进程。RA 滑膜组织氧分压显著低于正常组织, 缺氧通过 HIF-1 α 激活 Notch1 与 Notch3, 使其 NICD 在滑膜中高表达; 二者相互作用不仅促进滑膜成纤维细胞侵袭、血管生成, 还分别调控细胞迁移、抗凋亡与自噬过程, 加剧滑膜增生与关节破坏, 从而抑制 Notch1/3 可逆转缺氧诱导的病理改变^[13]。Notch 通路还可通过调控 T 细胞分化参与 RA 免疫紊乱。其可通过 DLL1/DLL4 配体促进 CD4T 细胞向 Th1 细胞分化, 增强干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ) 分泌;

同时直接结合 Th17 细胞的 ROR- γ t、IL-17 基因启动子,促进 Th17 细胞分化及 IL-17 生成,而 IL-17 可进一步诱导滑膜细胞因子分泌、增强破骨细胞活性,导致骨侵蚀^[14]。此外,Notch 通路通过调控巨噬细胞极化失衡影响 RA 进展。Notch 通过 miR-223/芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AHR)通路促进巨噬细胞向 M1 型极化,增加 TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子释放;同时抑制 M2 型巨噬细胞分化及 IL-4、IL-10 等抗炎因子分泌,加剧免疫失衡与滑膜损伤,从而调控 Notch 可恢复 M1/M2 平衡,缓解炎症。Notch 通路通过调控细胞因子分泌、缺氧适应、T 细胞分化及巨噬细胞极化,多维度参与 RA 的病理进程,为 RA 治疗提供了潜在靶点。

3 中医药调控Notch信号通路治疗RA的研究进展

3.1 中药有效成分

3.1.1 川陈皮素

川陈皮素是一种源于芸香科柑橘属果皮的多甲基黄酮类化合物,具有广泛的药理活性,如抗炎、抗氧化、抗菌、抗癌、抗血栓以及改善记忆等^[15]。已有研究揭示,该化合物能够通过抑制纤维样滑膜细胞内由 IL-21/IL-21 受体所介导的炎症反应,从而延缓 RA 的疾病进程,这为其作为 RA 潜在治疗药物的开发价值提供了依据^[16]。徐德钢等发现在 RA 模型大鼠滑膜组织中,Notch、NF- κ B、NLRP3 的 mRNA 及蛋白表达呈显著升高趋势,且 NF- κ B 的磷酸化形式 p-NF- κ B p65 表达增强,这一通路的过度激活会促进炎症因子 TNF- α 、IL-6 及 IL-1 β 释放,加重滑膜组织病理损伤及关节肿胀、关节炎指数升高,而川陈皮素可显著抑制上述通路相关分子的表达,说明 Notch 通路的下调是川陈皮素发挥 RA 抗炎作用的关键环节^[17]。

3.1.2 冬凌草甲素

冬凌草甲素是传统中药冬凌草的主要活性成分,具有抗菌消炎、抗氧化、抗癫痫、降压及神经调节等多种药理作用^[18]。研究发现其可通过靶向 Notch3 信号轴抑制胶原诱导性关节炎大鼠的关节炎进展^[19]。在胶原诱导性关节炎模型大鼠踝关节滑膜组织中,Notch3 蛋白表达显著上调,同时伴随 Vimentin、VEGFA 表达升高,导致滑膜增生、

血管翳形成及骨侵蚀;冬凌草甲素给药后可显著下调上述现象,降低血清中 RA 特异性标志物(RF、anti-CCP)及炎症因子(TNF- α 、IL-6)水平,改善关节肿胀与病理损伤,且无明显肝肾毒性,表明冬凌草甲素通过抑制 Notch3 介导的滑膜间质转化与血管生成,缓解 RA 炎症损伤。

3.1.3 三七皂苷R1

三七皂苷 R1 是三七中的特征成分,具有抗炎,调节氧化应激、免疫反应等作用^[20]。研究显示,在 RA 模型小鼠体内,滑膜组织中 Notch 通路受体(Notch1/2/3)及靶基因(*Hes1/2*、*Hey1/2*) mRNA 表达显著升高,加剧了关节炎与淋巴回流障碍,最终导致炎症因子 IL-6、TNF- α 高表达,淋巴管清除率下降等^[21];而三七皂苷 R1 可剂量依赖性抑制该通路激活,减少淋巴管内皮细胞(lymphatic endothelial cells, LEC)中炎症因子释放,促进 LEC 增殖迁移;同时修复 TNF- α 诱导的淋巴管平滑肌细胞(lymph angioloio myomatosis cells, LSMC)功能损伤,提示三七皂苷 R1 可能通过抑制 Notch 通路,协同调控 NF- κ B 通路,减轻 RA 炎症损伤与淋巴功能障碍,从而发挥治疗作用。然而 Notch 与 NF- κ B 信号通路之间的关联仍需进一步研究探讨。

3.1.4 黄芪甲苷

在 RA 相关间质性肺病(rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease, RA-ILD)病理进程中,Notch 信号通路过度活化是关键致病环节。黄芪甲苷可通过抑制 Jagged1 表达,下调 Notch 通路过度活化,减少 NICD 生成及核转位,同时抑制 NICD 与 CSL、 β -catenin 的蛋白结合,从而降低上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)相关靶基因 *Snail*、*ZEB-1* 表达,抑制细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉积,最终减缓 RA-ILD 肺间质纤维化进展,为基于 Notch 通路治疗 RA 提供了机制依据^[22]。

3.2 中药复方

3.2.1 防己黄芪汤

防己黄芪汤源于《金匱要略》,由防己、黄芪、白术和甘草四味中药组成,主要用于风湿兼气虚之湿痹,是治疗 RA 的经典方剂。研究表明,防己黄芪汤及其加减方能够显著改善 RA 患者的关节炎症状^[23]。高玉亭等研究发现,中、高剂量防己黄芪汤可显著抑制关节中 Notch1 通路相关分

子 Notch1、Jagged1、Hes1、NICD 的 mRNA 及蛋白表达,降低模型大鼠的关节炎评分与足肿度,减轻关节破坏,调节血清细胞因子平衡,从而发挥抗 RA 作用^[24]。此外,防己黄芪汤中剂量还能显著下调 Notch2、DLL1 表达,提升大鼠体质量、降低关节炎评分,缓解关节病理损伤,提示其可通过抑制 Notch2/DLL1 通路发挥治疗作用^[25]。

3.2.2 新风胶囊

新风胶囊组方包含雷公藤、黄芪、薏苡仁与蜈蚣,诸药合用,共奏健脾、化湿、通络之效。在临床上,该制剂被观察到对 RA 患者的多种症状,如关节肿胀、晨僵以及滑膜炎反应,均有显著的改善作用^[26]。研究表明,新风胶囊能显著抑制 Notch1、Hes1 蛋白表达,下调 CD80 + 细胞与促炎因子水平,上调 CD163 + 细胞与 IL-10 水平,从而减轻 RA 大鼠足趾肿胀与滑膜病理损伤,表明其可通过调控 Notch1 通路及巨噬细胞极化,从而改善 RA^[27]。

3.2.3 寒痹康汤

寒痹康汤由秦艽、黄芪、防风、熟附子、麻黄、当归、青风藤、淫羊藿、狗脊组成,内含补肾和抗风湿药,是一种治疗 RA 的临床经验方。临床研究表明寒痹康汤治疗寒湿型 RA 疗效较显著且副作用少^[28]。研究还发现其能下调 RA 模型大鼠滑膜组织中 Notch1 受体、Hes1 及 Jagged1 配体的基因与蛋白表达,进而抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路过度激活,可减少 T 细胞糖代谢相关关键分子的表达,如降低葡萄糖转运体 1 (glucose transporter 1, Glut1)、缺氧诱导因子 1 (hypoxia inducible factor-1, HIF1)、转录因子 c-Myc 的基因与蛋白水平,以及己糖激酶 (hexokinase, HK)、葡萄糖激酶 (glucokinase, GK)、磷酸果糖激酶 (phosphofructokinase, PFK) 的蛋白表达,从而纠正 RA 状态下 T 细胞异常增强的糖代谢,抑制炎症反应与滑膜病变,发挥治疗 RA 的作用^[29]。

3.2.4 独活寄生汤

独活寄生汤出自《备急千金要方》,由独活、牛膝、芍药、防风、肉桂心、桑寄生、秦艽、川芎等方药组成,诸药合用,滋补肝肾、止痹痛、益血气。独活寄生汤在治疗风湿病方面具有显著优势^[30]。有研究发现,独活寄生汤可通过抑制 TNF- α 诱导的 Notch 信号通路异常激活,降低 Notch2、Hes1、Hey2 的表达水平,减轻 LEC 炎

症损伤,减少促炎因子 IL-1 β 、IL-6 释放,同时促进 LSMC 功能基因 *SMYH2*、*h1-calponin* 表达恢复,增强淋巴管收缩与淋巴回流能力,加速炎症因子清除,进而缓解关节炎症,发挥治疗 RA 的作用^[31]。

3.2.5 身痛逐瘀汤

身痛逐瘀汤出自《医林改错》卷下,具有活血祛瘀、通经止痛、祛风除湿等功效。近年来有研究显示,身痛逐瘀汤可通过抑制 Notch 信号通路关键分子 Hes1、Hes2、Hey1、Hey2 的表达,同时下调 NF- κ B 信号通路中 p65 蛋白的磷酸化水平,减少 LECs 分泌 IL-6、iNOS 等炎症因子,减轻 LECs 炎症损伤,保护淋巴管结构完整性^[32];还能促进关节周围毛细淋巴管新生,提升淋巴管搏动频率,恢复淋巴回流功能,进而减少滑膜炎细胞浸润、抑制破骨细胞活性,减轻关节骨与软骨破坏,最终实现对 RA 的治疗效果。

3.2.6 藏药漆塞尔桑当松汤

藏药漆塞尔桑当松汤为治疗“漆塞尔”(黄水病)的经典方剂,由黄葵子、决明子、西藏猫乳三种药组成,具有消炎止痛、驱虫等功效^[33]。该方在西藏自治区藏医院被作为治疗类风湿关节炎的常用方剂。陶乙文等基于网络药理学与分子对接探讨藏药漆赛尔桑当松汤治疗 RA 的抗炎机制研究表明,漆赛尔桑当松汤可借助 Notch 信号通路发挥作用^[34]。其活性成分 Abelmanihotols B、Abelmanihotols C 及 Rhamnocitrin 与 Notch3 等靶点亲和力高,能减少 *Notch1*、*Notch3* 基因表达,减轻炎症与关节损伤,进而缓解 RA 的关节炎症,发挥治疗作用。研究还发现,漆赛尔桑当松汤可通过抑制 Notch/NF- κ B/NLRP3 信号通路相关蛋白的表达,进而抑制促炎因子 IL-6、IL-18、IL-1 β 的分泌,可能是抑制 RA 的有效策略^[35]。

3.3 中医外治法

针刺、艾灸、中药熏洗及穴位贴敷等中医外治法,凭借其确切的疗效与可靠的安全性正获得越来越多的关注。傅山风湿外治方载于清代傅山《大小诸证方论》,由牛皮胶、天南星、生姜、羌活、乳香及没药六味药配伍而成,功用为祛风胜湿、散寒止痛、活血消肿,传统局部施用于“痹证”^[36]。该方剂外用治疗 RA 的核心机制在于抑制 Notch1/Jagged1 信号通路的激活,同时调节 Th1/Th2 细胞因子网络的平衡。具体而言,

Notch1/Jagged1 通路异常激活会介导 T 细胞活化, 促使下游靶基因 *Hes1* 表达, 进而诱导 Th1 型细胞因子释放, 抑制 Th2 型细胞因子, 导致 Th1/Th2 失衡, 加重关节炎症、滑膜增生及软骨破坏。赵彩虹等发现, 傅山风湿外治方通过外敷作用于 RA 大鼠模型可显著降低其关节组织中 Notch1、Jagged1 及 *Hes1* 的 mRNA 与蛋白表达, 减弱免疫组化阳性信号, 下调血清中 IFN- γ 、IL-6 水平, 上调 IL-4 水平, 纠正 Th1/Th2 失衡, 最终减轻大鼠关节肿胀、降低关节炎评分, 缓解软骨破坏与滑膜增生, 发挥对 RA 的治疗作用^[37]。近年研究发现, 傅山风湿外治方还可通过下调 Notch2、DLL1 及 NF- κ Bp65 的 mRNA 和蛋白表达, 阻断三者正反馈, 降低 RA 大鼠血清中炎性细胞因子水平, 减轻关节炎症与损伤^[38]。这为傅山风湿外治方治疗 RA 提供了研究基础和思路, 也为 RA 外用药物的发掘提供了参考。

此外, 近年来关于针灸治疗 RA 的文献报道逐渐增多, 包括常规针刺、电针、火针、艾灸、温针灸、针刀等多种针灸疗法^[39]。姜建振在建立 RA 大鼠模型后采用电针“足三里”“悬钟”进行干预, 结果显示, 电针可通过下调大鼠滑膜组织中 Notch1 及其下游靶基因 *Hes1*, 进而抑制促血管新生因子 bFGF、TGF- β 的 mRNA 和蛋白表达, 同时电针可抑制滑膜组织中 CD34 的表达, 减少滑膜血管新生, 促进滑膜细胞凋亡, 抑制滑膜炎性反应, 控制 RA 病情进展^[40]。

4 小结

RA 严重影响患者的生活质量, 然而目前的一线治疗药物具有潜在不良反应, 因此临床应用往往受限。近年来, 随着分子生物学的发展, 越来越多的信号传导途径在 RA 病理机制中的作用得以被揭示, 为 RA 的治疗带来了新的机遇。Notch 信号通路在 RA 中异常激活, 并深度参与其发病机制。目前, 针对该通路的中医药治疗策略多种多样, 包括小分子有效化合物、中药复方和其他外治法等。上述治疗方案可通过下调 Notch 通路活性、抑制其下游靶基因表达, 发挥抗炎、减轻骨破坏、改善关节功能的作用, 且兼具多靶点、低毒副作用的优势, 为 RA 治疗拓宽了思路。然而, 当前研究仍存在不足, 多数研究停留在动物实验阶段, 临床转化证据不足; 中医药调

控 Notch 通路的具体分子机制尚未完全阐明, 部分复方的有效成分也未明确。因此, 未来需进一步开展高质量临床研究以验证中医药疗效, 并结合多组学技术挖掘中药核心活性成分, 解析其与 Notch 通路及其他信号通路的交互作用, 同时探索中西医结合靶向 Notch 通路的治疗方案, 从而为 RA 的精准防治提供更坚实的理论与实践支撑。

参考文献

- Zhang J, Liu X, Quan S, et al. Association between urinary DINCH concentration and rheumatoid arthritis: a cross-sectional study[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2026, 309: 119510. DOI: [10.1016/j.ecoenv.2025.119510](https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2025.119510).
- Radu AF, Bungau SG. Management of rheumatoid arthritis: an overview[J]. *Cells*, 2021, 10(11): 2857. DOI: [10.3390/cells10112857](https://doi.org/10.3390/cells10112857).
- Smolen JS. Insights into the treatment of rheumatoid arthritis: a paradigm in medicine[J]. *J Autoimmun*, 2020, 110: 102425. DOI: [10.1016/j.jaut.2020.102425](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102425).
- 卢增鹏, 于海洋, 张晓刚, 等. 中药干预类风湿关节炎相关信号通路研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(12): 289-298. [Lu ZP, Yu HY, Zhang XG, et al. Traditional Chinese medicine intervention in rheumatoid arthritis-related signaling pathways: a review[J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2024, 30(12): 289-298.] DOI: [10.13422/j.cnki.syfx.20232439](https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfx.20232439).
- Nie R, Wang H, Wang SS, et al. Interaction between Notch signaling pathway and bioactive compounds and its intervention on cancer[J]. *Front Nutr*, 2025, 12: 1647661. DOI: [10.3389/fnut.2025.1647661](https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1647661).
- Misiorek JO, Przybyszewska-Podstawka A, Kalafut J, et al. Context matters: notch signatures and pathway in cancer progression and metastasis[J]. *Cells*, 2021, 10(1): 94. DOI: [10.3390/cells10010094](https://doi.org/10.3390/cells10010094).
- Li C, Wu P, Xie X, et al. Aberrant Notch-signaling promotes tumor angiogenesis in esophageal squamous-cell carcinoma[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 233. DOI: [10.1038/s41392-025-02309-5](https://doi.org/10.1038/s41392-025-02309-5).
- Lieber T, Kidd S, Young MW. Kuzbanian-mediated cleavage of Drosophila Notch[J]. *Genes Dev*, 2002, 16(2): 209-221. DOI: [10.1101/gad.942302](https://doi.org/10.1101/gad.942302).
- De Strooper B, Annaert W, Cupers P, et al. A presenilin-1-dependent gamma-secretase-like protease mediates release of Notch intracellular domain[J]. *Nature*, 1999, 398(6727): 518-522. DOI: [10.1038/19083](https://doi.org/10.1038/19083).
- Schroeter EH, Kisslinger JA, Kopan R. Notch-1 signalling requires ligand-induced proteolytic release of intracellular domain[J]. *Nature*, 1998, 393(6683): 382-386. DOI: [10.1038/30756](https://doi.org/10.1038/30756).
- Gao W, Sweeney C, Walsh C, et al. Notch signalling pathways

- mediate synovial angiogenesis in response to vascular endothelial growth factor and angiopoietin 2[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(6): 1080–1088. DOI: [10.1136/annrheumdis-2012-201978](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201978).
- 12 Nygaard G, Firestein GS. Restoring synovial homeostasis in rheumatoid arthritis by targeting fibroblast-like synoviocytes[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(6): 316–333. DOI: [10.1038/s41584-020-0413-5](https://doi.org/10.1038/s41584-020-0413-5).
- 13 Ortiz-Masia D, Cosin-Roger J, Calatayud S, et al. M1 macrophages activate notch signalling in epithelial cells: relevance in crohn's disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10(5): 582–592. DOI: [10.1093/ecco-jcc/jjw009](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw009).
- 14 Jiao Z, Wang W, Guo M, et al. Expression analysis of Notch-related molecules in peripheral blood T helper cells of patients with rheumatoid arthritis[J]. *Scand J Rheumatol*, 2010, 39(1): 26–32. DOI: [10.3109/03009740903124424](https://doi.org/10.3109/03009740903124424).
- 15 Mileykovskaya E, Yoo SH, Dowhan W, et al. Nobiletin: Targeting the circadian network to promote bioenergetics and healthy aging[J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2020, 85(12): 1554–1559. DOI: [10.1134/S000629792012007X](https://doi.org/10.1134/S000629792012007X).
- 16 Liu Z, Guo S, Dong Q. Nobiletin suppresses IL-21/IL-21 receptor-mediated inflammatory response in MH7A fibroblast-like synoviocytes (FLS): an implication in rheumatoid arthritis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 875: 172939. DOI: [10.1016/j.ejphar.2020.172939](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.172939).
- 17 徐德钢, 钱文旭, 王武, 等. 川陈皮素调节 Notch/NF- κ B/NLRP3 信号通路对类风湿关节炎大鼠炎性损伤的影响[J]. *免疫学杂志*, 2023, 39(7): 616–624. [Xu DG, Qian WX, Wang W, et al. Nobiletin alleviates the inflammatory injury of rheumatoid arthritis rats by regulating Notch/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway[J]. *Journal of Immunology*, 2023, 39(7): 616–624.] DOI: [10.13431/j.cnki.immunol.j.20230080](https://doi.org/10.13431/j.cnki.immunol.j.20230080).
- 18 Gao RF, Li X, Xiang HY, et al. The covalent NLRP3-inflammasome inhibitor Oridonin relieves myocardial infarction induced myocardial fibrosis and cardiac remodeling in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 90:107133. DOI: [10.1016/j.intimp.2020.107133](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107133).
- 19 张克. 冬凌草甲素对胶原诱导性关节炎大鼠的抗炎作用及机制研究[D]. 河北中医药大学中西医结合基础, 2023. [Zhang K. Anti-inflammatory effects and mechanisms of donglingcao a on collagen-induced arthritis in rats[D]. *Basic Research in Integrative Medicine*, Hebei University of Chinese Medicine, 2023.] DOI: [10.27982/d.cnki.ghbyz.2023.000219](https://doi.org/10.27982/d.cnki.ghbyz.2023.000219).
- 20 吴庆, 彭炜, 黄建霞, 等. 三七皂苷 R1 通过调节炎症细胞因子和 Hepeidin 表达来改善老年大鼠炎症相关性贫血[J]. *中国老年学杂志*, 2025, 45(7): 1736–1740. [Wu Q, Peng W, Huang JX, et al. Notoginsenoside R1 improves inflammation-related anemia in aged rats by modulating inflammatory cytokines and Hepeidin expression[J]. *Chinese Journal of Geriatrics*, 2025, 45(7): 1736–1740.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-9202.2025.07.044](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-9202.2025.07.044).
- 21 焦丹丽. 三七皂苷 R1 (NG-R1) 促进淋巴回流功能改善类风湿关节炎的作用机制研究[D]. 上海中医药大学, 2020. [Jiao DL. Mechanism of notoginsenoside R1 regulating lymphatic reflux function and improving rheumatoid arthritis[D]. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2020.] DOI: [10.27320/d.cnki.gszyu.2020.000925](https://doi.org/10.27320/d.cnki.gszyu.2020.000925).
- 22 龚晓红, 李桓, 陆超群, 等. 基于 Notch 与 Wnt/ β -catenin 通路探讨黄芪甲苷对人成纤维细胞间质转化的作用[J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(4): 60–68, 277. [Gong XH, Li H, Lu CQ, et al. Study on effect of astragaloside IV on mesenchymal transition of human fibroblasts based on Notch and Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Journal of Chinese Medicine*, 2024, 42(4): 60–68, 277.] DOI: [10.13193/j.issn.1673-7717.2024.04.014](https://doi.org/10.13193/j.issn.1673-7717.2024.04.014).
- 23 尹婧, 魏璐, 李广顺, 等. 烧山火针刺法联合乌头汤合防己黄芪汤治疗类风湿关节炎急性发作(寒湿痹阻证)的临床观察[J]. *中国中医急症*, 2022, 31(8): 1230–1232. [Yin J, Wei L, Li GS, et al. Clinical observation on the combined use of burning mountain fire acupuncture and aconite decoction combined with fangji huangqi decoction for the treatment of acute exacerbation of rheumatoid arthritis (cold-dampness bi syndrome)[J]. *Journal of Emergency in Traditional Chinese Medicine*, 2022, 31(8): 1230–1232.] DOI: [10.3969/j.issn.1004-745X.2022.08.027](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-745X.2022.08.027).
- 24 高玉亭, 赵彩虹, 肖冰, 等. 防己黄芪汤通过抑制 Notch1 通路减轻大鼠胶原诱导性关节炎的机制[J]. *中华中医药杂志*, 2024, 39(8): 4332–4336. [Gao YT, Zhao CH, Xiao B, et al. Mechanism of Fangjihuangqi decoction in alleviating collagen-induced arthritis in rats by inhibiting the Notch1 pathway[J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2024, 39(8): 4332–4336.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/CiBQZXJpb2RpY2FsQ0hJU29scjkyMDI2MDMwNjE2NTI1NxlPemd5eXhiMjAyNDA4MDk3GghwbGxlZjdkMg%3D%3D>
- 25 高玉亭, 李振, 赵雨薇, 等. 防己黄芪汤对胶原诱导性关节炎模型大鼠关节组织 Notch2/DLL1 通路的影响[J]. *中医杂志*, 2021, 62(20): 1820–1826. [Gao YT, Li Z, Zhao YW, et al. Effects of Fangjihuangqi decoction on the Notch2/DLL1 pathway in joint tissue of rats with collagen-induced arthritis[J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2021, 62(20): 1820–1826.] DOI: [10.13288/j.11-2166/r.2021.20.013](https://doi.org/10.13288/j.11-2166/r.2021.20.013).
- 26 Wan L, Liu J, Huang CB, et al. Xinfeng capsule for the treatment of rheumatoid arthritis patients with decreased pulmonary function—a randomized controlled clinical trial[J]. *Chin J Integr Med*, 2016, 22(3): 168–176. DOI: [10.1007/s11655-015-2093-6](https://doi.org/10.1007/s11655-015-2093-6).
- 27 赵磊, 万磊, 刘健, 等. 新风胶囊通过调节 Notch1 通路、巨噬细胞极化改善类风湿关节炎大鼠关节炎炎症[J]. *中医学报*, 2023, 38(1): 120–126. [Zhao L, Wan L, Liu J, et al. Xinfeng capsules improving joint inflammation in rats with rheumatid arthritis by regulating Notch1 pathway and macrophage polarization[J]. *Chinese Journal of Traditional Medicine*, 2023, 38(1): 120–126.] DOI: [10.16368/j.issn.1674-8999.2023.01.023](https://doi.org/10.16368/j.issn.1674-8999.2023.01.023).
- 28 庞学丰, 吴燕红, 蒙宇华. 补益肝肾、祛湿蠲痹法治疗寒湿型类风湿关节炎的临床研究[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2006, 14(1): 40–42. [Pang XF, Wu YH, Meng YH. Clinical study of liver-kidne-tonifying, remove dampness and expel numbness for cold-damp syndrome rheumatoid arthritis[J]. *Chinese Journal of Orthopedics and Traumatology*, 2006, 14(1): 40–42.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-0205.2006.01.016](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-0205.2006.01.016).

- 29 庞学丰, 林菊, 韦夏惠, 等. 寒痹康汤通过 Notch 调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路及调节 T 细胞糖代谢治疗 RA 的作用机制研究[J]. 广西中医药, 2022, 45(6): 49–56. [Pang XF, Lin J, Wei XH, et al. Study on Hanbikang decoction regulating T cell glucose metabolism in the treatment of RA through PI3K/Akt/mTOR signaling pathway regulated by Notch[J]. Guangxi Journal of Traditional Chinese Medicine, 2022, 45(6): 49–56.] DOI: 10.3969/j.issn.1003-0719.2022.06.015.
- 30 肖玲珑, 孟彪. 独活寄生汤治疗类风湿关节炎的研究进展[J]. 中国现代医生, 2025, 63(16): 118–121. [Xiao LL, Meng B. Research progress on the treatment of rheumatoid arthritis with Du Huo Ji Sheng Tang[J]. China Modern Doctor, 2025, 63(16): 118–121.] DOI: 10.3969/j.issn.1673-9701.2025.16.029.
- 31 王岚. 独活寄生汤及有效单体洋川芎内酯 I 调节淋巴回流功能改善类风湿关节炎的机制研究[D]. 安徽理工大学免疫学, 2022. [Wang L. Mechanistic study on the regulation of lymphatic flow function by Du Huo Ji Sheng Tang and its active monomer Yangchuanhong lactone I for improving rheumatoid arthritis[D]. Immunology, Anhui University of Science and Technology, 2022.] DOI: 10.26918/d.cnki.ghngc.2022.000301.
- 32 陈涛. 身痛逐瘀汤提高淋巴管回流功能治疗类风湿关节炎的研究[D]. 上海中医药大学, 2020. [Chen T. Study on the treatment of rheumatoid arthritis using Shen Tong Zhu Yu Tang to enhance lymphatic return function[D]. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2020.] DOI: 10.27320/d.cnki.gszzyu.2020.000379.
- 33 刘紫轩, 罗婕, 德洛, 等. 基于数据挖掘的藏药三黄水类方治疗“黄水病”用药规律研究[J]. 世界中医药, 2021, 16(15): 2228–2233. [Liu ZX, Luo J, De L, et al. Data mining analysis of the medication regimen about tibetan medicine "San-Huang-Shui" prescriptions for the treatment of "Huang-Shui" disease[J]. World Journal of Traditional Chinese Medicine, 2021, 16(15): 2228–2233.] DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2021.15.003.
- 34 陶乙文, 刘佳, 曾勇, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨漆赛尔桑当松汤治疗类风湿性关节炎的作用机制[J]. 中药与临床, 2023, 14(2): 51–57. [Tao YW, Liu J, Zeng Y, et al. Study on the mechanism of Qi-Sai-Er-Sang-Dang-Song decoction in treating rheumatoid arthritis based on network pharmacology and molecular docking[J]. Chinese Herbal Medicine and Clinical Practice, 2023, 14(2): 51–57.] DOI: 10.3969/j.issn.1674-926X.2023.02.010.
- 35 Su J, Tao Y, Liu J, et al. Tibetan medicine Qi-Sai-Er-Sang-Dang-Song decoction inhibits TNF- α -induced rheumatoid arthritis in human fibroblast-like synoviocytes via regulating NOTCH1/NF- κ B/NLRP3 pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 310: 116402. DOI: 10.1016/j.jep.2023.116402.
- 36 傅山. 傅山医学全集, 第 2 版[M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2017: 49. [Fu S. The Complete Works of Fu Shan on Medicine, 2nd Edition[M]. Beijing: Beijing Science and Technology Press, 2017: 49.]
- 37 赵彩虹, 高玉亭, 郝慧琴, 等. 傅山风湿外治方对 CIA 大鼠 Notch1/Jagged1 通路表达的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2021(4): 431–436. [Zhao CH, Gao YT, Hao HQ, et al. Effects of Fu Shan's external treatment formula for rheumatism on Notch1/Jagged1 pathway expression in CIA Rats[J]. Chinese Journal of Immunology, 2021(4): 431–436.] DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2021.04.010.
- 38 高玉亭, 李振, 赵彩虹, 等. 局部应用傅山风湿外治方对胶原诱导性关节炎大鼠炎症细胞因子和 Notch2 通路的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(7): 2604–2611. [Gao YT, Li Z, Zhao CH, et al. Effects of topical application of Fu Shan's rheumatic external treatment formula on inflammatory cytokines and Notch2 pathway in collagen-induced arthritis rats[J]. World Science and Technology-Modernization of Traditional Chinese Medicine, 2023, 25(7): 2604–2611.] https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=BKa2HtjuZGG-WuR90LkKJb9HiY9fSbUzN40fVLjla-Ddy6wvpUXptwmoHmJYWFRS92YsIeoEj4UtPBRuFDcsPOWHiCAUh8pgON33eITP1AJBVBByKFWTHFCG1qIqUONN26EmwMLQYlUJv_CnP8nZhlXcX87g6RKj6hcUZEg0wxg_0KostqLoA==&uniplatform=NZKPT&language=CHS
- 39 林滢, 沈楚楚, 徐森磊, 等. 针灸治疗类风湿性关节炎的研究进展[J]. 中国针灸, 2024, 44(12): 1479–1488. [Lin Y, Shen CC, Xu SL, et al. Research progression of acupuncture-moxibustion in treatment of rheumatoid arthritis[J]. Chinese Journal of Acupuncture and Moxibustion, 2024, 44(12): 1479–1488.] DOI: 10.13703/j.0255-2930.20240222-0003.
- 40 姜建振. 电针干预 RA 大鼠滑膜血管新生的 Notch1 信号通路调控机制研究[D]. 成都中医药大学针灸推拿学, 2021. [Jiang JZ. Study on the regulatory mechanism of the Notch1 signaling pathway in electroacupuncture intervention on Synovial vascular neogenesis in RA Rats[D]. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Acupuncture and Tuina Therapy, 2021.] DOI: 10.26988/d.cnki.gcdzu.2021.000350.

收稿日期: 2025 年 11 月 11 日 修回日期: 2025 年 12 月 08 日
 本文编辑: 沈力 黄笛

引用本文: 李明霞, 陈军龙, 何变强, 等. 中医药调控 Notch 信号通路治疗类风湿性关节炎的研究进展[J]. 数理医药学杂志, 2026, 39(4): 294–300. DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202511026.
 Li MX, Chen JL, He BQ, et al. Research progress on bleeding risk factors and prevention and control strategies in adult extracorporeal membrane oxygenation[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2026, 39(4): 294–300. DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202511026.