

临床前期类风湿关节炎的中西医特征研究*

周雪琴¹,李松伟^{1,2Δ},李 桓^{1,2}

1 河南中医药大学,河南 郑州 450046;

2 河南中医药大学第一附属医院,河南 郑州 450099

[摘要] 对临床前期类风湿关节炎(preclinical rheumatoid arthritis,pre-RA)的中西医特征从诊断、治疗等方面进行论述,指出在遗传基因、所处环境、症状不同时,pre-RA发展为类风湿关节炎(rheumatoid arthritis,RA)的风险也不一致。RA临床前期阶段,表现多样,各项检查针对不一,要重视强化诊治,将临床表现与相关检测指标紧密联系,掌握病情以进行针对性治疗。此外,患者应注意锻炼关节功能,提升生存能力;积极处理患者因病情所致的不良心理状态,有助于阻止疾病发展。

[关键词] 类风湿关节炎,临床前期;中医;特征研究

[中图分类号] R255.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)10-0099-05

Characteristics of Traditional Chinese and Western Medicine in Preclinical Rheumatoid Arthritis

ZHOU Xueqin¹, LI Songwei^{1,2Δ}, LI Huan^{1,2}

1 Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;

2 The First Affiliated Hospital of Henan University of CM, Zhengzhou 450099, China

Abstract The paper stated the characteristics of traditional Chinese and Western medicine in preclinical rheumatoid arthritis (pre-RA) from the diagnosis and treatment, and it is pointed out that the risks of pre-RA progressing to RA varies depending on genetics, the environmental factors and symptoms. RA manifests in diverse ways during the preclinical stages, and special attention is needed for diagnosis and treatment due to the differing focus of various examinations, integrating clinical presentations with pertinent laboratory indexes improves clinical assessment to guide targeted treatment. In addition, patients should engage in joint exercises to enhance independence in daily activities; addressing the psychological distress caused by the disease proactively helps prevent the progression of diseases.

Keywords rheumatoid arthritis, preclinical; TCM; characteristic study

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis,RA)是一种慢性以侵蚀关节及周围组织为特征的全身性自身免疫疾病,其致畸率高,并发症多,给患者生命健康带来了严重威胁^[1]。临床前期类风湿关节炎(preclinical rheumatoid arthritis,pre-RA)是RA的早期发展阶段,此时机体尚未出现典型关节临床表现或严重的影像学改变,也尚未达到RA的疾病诊断标准,但疾病发展已经开始。此阶段患者的临床表现与实验室指标不典型,诊断与鉴别诊断较困难。因此,发掘pre-RA潜在的中西医特征对于指导治疗以及阻断疾病发展为RA至关重要。本研究主要探讨pre-RA的中西医特征,以期为RA的防治提供一定参考。

1 pre-RA的临床特征

处于RA高危状态的患者,在其早期病程中,pre-RA因遗传因素、环境暴露及症状表现的差

异,会导致其进展为RA的风险存在差异。

1.1 遗传因素 在pre-RA阶段检测出HLA-DRB1中“共享表位”等位基因的存在增加了RA风险^[2]。HLA-DRB1等位基因的主要效应体现在抗瓜氨酸化蛋白抗体(anti-citrullinated protein antibody,ACPA)阳性RA的疾病发展中。此外,位于HLA位点之外的其他遗传危险因素,主要涉及与T细胞激活相关的基因,如非受体型蛋白酪氨酸磷酸酶22(protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22,PTPN22)、细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic t-lymphocyte associated protein 4,CTLA4)与信号转导和转录激活因子4(Signal Transducer and Activator of Transcription 4,STAT4),且它们也主要与ACPA阳性RA相关^[3]。SNP位点rs3761847为RA的另一遗传风险因素。HLA-DRB1第11位的丝氨酸

残基为 ACPA 阴性 RA 的风险因素,从而掩盖了 ACPA 阳性 RA 病情^[4]。

1.2 环境因素 吸烟、职业暴露和低鱼类摄入等环境可能会导致患 RA 的风险增加^[5]。流行病学调查显示,吸烟与透明质酸酶(hyaluronidase, HLASE)和 PTPN22 两个强 RA 基因风险因素相互作用,携带此易患基因的吸烟者患 RA 风险明显增加。此外,吸烟可能与更多的免疫异常相关,如 T 细胞功能改变、自然杀伤细胞数量减少、体液免疫功能损伤、炎性标志物水平升高等。吸烟能够增强炎症的滑膜氨基甲酰化,氨基甲酸化蛋白可以检测出 CarPs 抗体。二氧化硅可诱发自身免疫,血清反应阳性的人员在硅尘暴露下极大提高了 RA 发病率,尤其高浓度硅尘能加快器官炎症反应,易造成肺纤维化^[6]。鱼油可通过抑制炎症介质,以及为炎症的脂质抑制因子合成提供底物,从而发挥抗炎作用^[7],一定程度上能够阻断 RA 发展。

1.3 临床症状 pre-RA 患者临床多见关节肿痛、晨僵,伴乏力、疲劳等。对于关节肿痛患者,当血清学指标阳性时会伴随烧灼感、肤色较红、触之较温等;关节疼痛部位不定,但多波及手指关节^[8],这些症状早于关节肿胀出现,十分接近 RA。血清学指标阴性的关节痛患者处于未分化关节炎阶段,表现为近端指间关节肿痛、晨僵、病程长短不一等特点,约 1/3 的此类患者可进展为 RA^[9]。小关节对称性疼痛与抗体阳性及较高水平的血液炎症相关,这可能是患 RA 风险较高的一个因素^[10]。血清阳性、年龄较大和情绪低落与小关节对称性疼痛的几率增加相关^[10],这与 RA 的小关节对称性疼痛、肿胀密切相关。

2 pre-RA 临床指标

若能在 RA 早期临床阶段,借助相关手段发现特定生物标志物异常与疾病进展的关联性,便能尽早采取相应干预措施。

2.1 pre-RA 阶段血清学、自身抗体特征 血清学指标检测是 pre-RA 临床诊治中必不可少的一部分,血清学特征表现对于预测 RA 的发生发展至关重要。红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)及 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)的血清学异常表现与病情发展密切相关。研究表明,当按血清阳性进行分层时,血清阳性患者中报告肌肉痉挛的比例更高;当按 CRP 升高进行分层,CRP 升高者关节僵硬程度明显增加,随着 RA 临床诊断的临近,CRP 水平会在正常范围内明显增加,接近诊断时达到最高水平;免疫球蛋白 A(immunoglobulin A, IgA)、IgG 和 IgM 的血清

学水平可反映出 pre-RA 滑膜病理改变严重程度,二者共同反映疾病的严重程度^[11]。在多数 RA 早期患者血清中可检测到抗环瓜氨酸肽(cyclic citrullinated peptide, CCP)抗体,其对于预测 RA 具有较大价值;研究发现,血清抗-CarPs 抗体早于 RA 临床诊断前,CarPs 抗体可独立于 ACPA 和 IgM、类风湿因子(rheumatoid factor, RF),在 pre-RA 阶段即可检测,该抗体对 RA 具有一定预测价值^[12]。VAN 等^[13]研究检测出新的自身抗体抗 IgG 较链抗体,其多出现在临床前阶段。抗角蛋白抗体(anti-keratin antibodies, AKA)、甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)可在 RA 发病前被检测出^[14];pre-RA 阶段检测到抗 RA33 抗体有助于识别出放射学侵蚀评分低者^[15],从而避免漏诊误诊。

2.2 肠道菌群 肠道菌群在维持人体免疫平衡方面发挥着不可替代的作用,肠道菌群紊乱与疾病的发生发展密切相关,通过肠道菌群测序能够检测出抗 CCP 抗体或 RF 阳性。肠道菌群失调会破坏上皮细胞保护屏障,使细胞黏膜通透性改变,从而使免疫状态失衡^[16]。研究表明,肠道相关淋巴组织中的 B、T 淋巴细胞在 pre-RA 发病机制中发挥重要作用^[17]。肠道中天冬酰胺杆菌和拟杆菌属与 IgA 滴度正相关;双歧杆菌与 IgA 和 IgG 滴度负相关;粪肠球菌与血小板计数正相关^[18]。这些发现可作为 RA 临床前和临床阶段患者分层的部分依据。

2.3 影像学差异 早期 RA 病变多牵涉滑膜、血管等软组织。关节阳性征象主要为滑膜增生、骨髓水肿、骨侵蚀、腱鞘炎、血管翳强化等影像学表现。

2.3.1 磁共振成像 MRI 可检测出小关节滑膜炎及骨髓水肿,ACPA 阳性患者腕关节 MRI 炎症评分更高^[19]。MRI 可灵敏准确地检测出骨侵蚀、腱鞘炎、肌腱炎、血管翳强化、骨髓水肿、关节积液等影像学不良表现,从而为疾病的诊断提供丰富、有用的信息^[20]。骨髓水肿(bone marrow edema, BME)是判断 pre-RA 到 RA 的重要征象之一,滑膜 MR 动态增强时间-强度曲线最大强化斜率(wash-in slope of maximum enhancement, WASHIN)与 CRP 正相关^[21],部分 ACPA 阴性关节炎患者在基线时 MRI 为阳性,WASHIN 反映滑膜血管翳中增生血管含量,对于区别血管翳的性质具有关键作用。MRI 联合血清学检查可对血清学阴性的关节炎进行早期鉴别诊断,并预测疾病进展。

2.3.2 肌骨超声 肌骨超声可以将关节形态、结构及其周围软组织清晰显示,并及时发现骨侵蚀、

软骨破坏、关节腔积液等病变^[22]。对关节滑膜增生、积液、关节周围软组织异常表现以及血流信号进行评分,评估总分与关节触压痛、肿胀数、CRP和ESR正相关,基于以上可预测疾病临床趋势^[23]。能量多普勒超声可通过检测特定红细胞数量的变化评估关节滑膜炎的严重程度及血流丰富程度,从而提高诊断病理改变的准确度^[24]。超声造影可显示滑膜内微小的流速极低的毛细血管,对于鉴别滑膜增厚是活动性还是非活动性具有较高诊断价值。

2.3.3 关节超声 关节超声能够检测出炎性渗出、血流等异常信号,一定程度上揭示关节炎病情进展。超声在早期关节滑膜炎的诊断中敏感性高、特异性强,高级别滑膜炎对RA特异性诊断率可达93.7%^[25]。滑膜血管的粗细、纤维化程度与RA病情进展密切相关,关节超声检测滑膜处的血流动力学变化情况可为RA的诊断提供一定依据。若pre-RA阶段患者出现明显滑膜血管翳,血管处于扩张状态,血流速增快、流量增多,预示病情在向RA转变;另一方面,关节超声检测可协助改善治疗方案并阻止骨侵蚀进展,最终可改善患者预后及生活质量^[26]。

2.3.4 超微血管成像 超微血管成像技术能够高分辨率显示微细血管血流信息,在微血流灌注方面优势显著^[27]。滑膜血管新生可作为早期RA诊断的病理指征,并可能发展为一种新型的RA治疗手段。pre-RA患者出现的腱鞘炎,其病理生理学变化与关节晨僵密切相关^[28]。微血管成像可提高患者滑膜血管、腱鞘内血流异常信号检出率,在超声基础上辅助微血管成像技术可提早防治,阻断病情进展^[29]。

2.4 组织免疫 口腔黏膜组织牙周组织也存在与RA发病有关的瓜氨酸蛋白,部分pre-RA患者龈沟液中可检测出抗CCP抗体^[30]。pre-RA患者及有RA家族史或ACPA阳性高危人群中,自身抗体在痰中的检出率高于血清,或在痰中可检测到而血清中表现为阴性^[31]。牙周炎患者血清CRP水平升高时可促进疾病向RA发展。

脂肪组织能够合成具有抗炎作用的脂联素及促炎瘦素,并诱导肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素12(interleukin-12, IL-12)、IL-6和IL-1 β 分泌抵抗素,从而诱发慢性炎症,这一过程可能与早期滑膜炎向可分类的RA转变相关。迷走神经副交感神经张力的降低与RA发生风险有关^[32];另一方面,人类迷走神经刺激已被证明可以降低外周

血中TNF、白细胞介素1(interleukin-1, IL-1)和IL-6水平,改善非安慰剂对照的RA临床疾病严重程度评分^[33]。

3 pre-RA阶段的中医诊治思维特征

RA早期治疗可降低关节损伤风险,且可改善预后。中医学将RA归于“痹病”,认为本病与风寒湿痹阻密切相关。pre-RA病程阶段性表现不一,治疗侧重也不同,其辨证论治要求较高,需要从多方面注意。

3.1 辨证注意中医相关指标差异 体质差异方面,气郁质患者CRP、ESR水平高于其他体质,而气虚质炎症反应不强烈^[34]。证型表现在现代医学的差异方面,湿热痹阻证患者炎症指标(CRP、ESR、DAS28)评分及RF、抗CCP均高于其他证型^[35]。肌骨超声显示,湿热痹阻证患者滑膜炎、多普勒血流信号阳性率、骨侵蚀及评分较高骨侵蚀程度及总体超声评分较高;寒热错杂证患者滑膜炎、多普勒血流信号、腱鞘滑膜炎半定量分级与湿热痹阻证相当。关节X线显示肝肾亏虚、痰邪痹阻证患者骨质破坏较严重,风湿热阻证表现为受累关节软组织对称性肿胀^[36]。

3.2 遣方用药注意药物间治疗效应差异

3.2.1 中药单药 对治疗痹病的药物进行研究发现,用药频率较高为黄芪、白芍、桂枝、当归,这些药物可通过降低TNF水平、抑制促炎细胞因子产生、促进抗炎因子产生,从而抑制炎症反应,减少关节损坏^[37]。另有研究表明,白芍总苷能够明显缓解患者关节肿胀和压痛,降低血沉及类风湿因子表达和免疫球蛋白阳性率。银杏作为免疫调节剂^[38],其提取物银杏素已被证明具有抗癌、消炎、抗菌、抗脂肪、保护神经等药理作用^[39]。研究发现,白头翁活性成分可一定程度抑制IL-1、IL-6、IL-8的释放,达到抗炎镇痛作用^[40]。

3.2.2 中药复方 曹炜^[41]在早期类风湿阶段运用麻杏苡甘汤加减,以培土生金之用发挥“既病防变”之功,研究发现该方可以调控Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4)/核因子 κ B(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B)、Janus激酶(janus kinase, JAK)-信号转导与转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)信号通路治疗RA^[42]。四神煎、风湿宁、新痹痛灵等通过调控NF- κ B信号通路发挥抑制炎症、减缓疾病进展的作用^[43-45]。研究显示,木瓜诃子水提物、清热活血方可调节肠道菌群分布,维持菌群物种平衡,抑制炎症因子产生,从

而预防关节炎^[46-49]。清络通痹颗粒可通过调控破骨细胞,延缓骨质破坏进程^[50]。

4 小结

RA临床前期阶段表现多样,各项检查针对不一,要重视强化诊治,将临床表现与相关检测指标紧密联系,掌握病情以进行针对性治疗。此外,应注意锻炼患者关节功能,提升患者生存能力;积极处理患者因病情所致不良心理状态,有助于阻止疾病向恶性发展,以防pre-RA病情加重。将来需要开展相关临床研究,发掘pre-RA阶段更多中西医特征表现及特点,研究中医辨证与可视化指标的相关性,从而更好地传承发扬“未病先防”的治病思想。

参考文献

- [1] 乔思竹,陈志煌,韦嵩,等. 基于经筋理论探讨火龙罐联合经筋松解治疗类风湿关节炎的临床研究[J]. 西部中医药, 2025,38(5):155-158.
- [2] FRISSELL T, HOLMQVIST M, KÄLLBERG H, et al. Familial risks and heritability of rheumatoid arthritis: role of rheumatoid factor/anti-citrullinated protein antibody status, number and type of affected relatives, sex, and age[J]. Arthritis Rheum, 2013, 65(11): 2773-2782.
- [3] BRINK M, VERHEUL M K, RÖNNELID J, et al. Anti-carbamylated protein antibodies in the pre-symptomatic phase of rheumatoid arthritis, their relationship with multiple anti-citrulline peptide antibodies and association with radiological damage[J]. Arthritis Res Ther, 2015, 17(1):25.
- [4] HAN B, DIOGO D, EYRE S, et al. Fine mapping seronegative and seropositive rheumatoid arthritis to shared and distinct HLA alleles by adjusting for the effects of heterogeneity[J]. Am J Hum Genet, 2014, 94(4):522-532.
- [5] OKADA Y, WU D, TRYNKA G, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery[J]. Nature, 2014, 506(7488):376-381.
- [6] OTSUKI T, MAEDA M, MURAKAMI S, et al. Immunological effects of silica and asbestos[J]. Cell Mol Immunol, 2007, 4(4):261-268.
- [7] JAMES M, PROUDMAN S, CLELAND L. Fish oil and rheumatoid arthritis: past, present and future[J]. Proc Nutr Soc, 2010, 69(3):316-323.
- [8] MANKIA K, EMERY P. Preclinical rheumatoid arthritis: progress toward prevention[J]. Arthritis Rheumatol, 2016, 68(4):779-788.
- [9] VAN DER HELM-VAN MIL A H, DETERT J, LE CESSIE S, et al. Validation of a prediction rule for disease outcome in patients with recent-onset undifferentiated arthritis: moving toward individualized treatment decision-making[J]. Arthritis Rheum, 2008, 58(8): 2241-2247.
- [10] COSTELLO R E, HUMPHREYS J H, SERGEANT J C, et al. Symptoms in first-degree relatives of patients with rheumatoid arthritis: evaluation of cross-sectional data from the symptoms in persons at risk of rheumatoid arthritis (SPARRA) questionnaire in the PRE-clinical EVALuation of novel targets in RA (PREVeNT-RA) Cohort[J]. Arthritis Res Ther, 2021, 23(1):210.
- [11] 符水,高振华,崔洪涛,等. 早期类风湿性关节炎血清学指标与腕关节滑膜MRI表现的相关性研究[J]. 中国医学创新, 2013, 10(36):78-79.
- [12] SHI J, VAN DE STADT L A, LEVARHT E W, et al. Anti-carbamylated protein antibodies are present in arthralgia patients and predict the development of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2013, 65(4):911-915.
- [13] VAN DE STADT L A, DE VRIEZE H, DERKSEN N I, et al. Antibodies to IgG4 hinge can be found in rheumatoid arthritis patients during all stages of disease and may exacerbate chronic antibody-mediated inflammation[J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 66(5): 1133-1140.
- [14] CORDONNIER C, MEYER O, PALAZZO E, et al. Diagnostic value of anti-RA33 antibody, antikeratin antibody, antiperinuclear factor and antinuclear antibody in early rheumatoid arthritis: comparison with rheumatoid factor[J]. Br J Rheumatol, 1996, 35(7): 620-624.
- [15] KONIG M F, GILES J T, NIGROVIC P A, et al. Antibodies to native and citrullinated RA33(hnRNP A2/B1) challenge citrullination as the inciting principle underlying loss of tolerance in rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(11):2022-2028.
- [16] 王秋波,唐森龙,李伟,等. 肠道微生物菌群失调与类风湿关节炎炎症反应的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(4):812-815.
- [17] DAVIS J M 3rd, CROWSON C S, KNUTSON K L, et al. Longitudinal relationships between rheumatoid factor and cytokine expression by immunostimulated peripheral blood lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis: new insights into B-cell activation[J]. Clin Immunol, 2020, 211:108342.
- [18] ZHANG X, ZHANG D, JIA H, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment[J]. Nat Med, 2015, 21(8):895-905.
- [19] 苏茵,朱华群. 重视临床前期类风湿关节炎[J]. 北京大学学报(医学版), 2016, 48(6):929-932.
- [20] 杜国忠,丁弘. 手关节MRI在早期类风湿关节炎中的临床应用[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2016, 14(1):79-81.
- [21] 李会侠,屈瑾,展影,等. 动态增强磁共振滑膜最大强化斜率对手未分化性关节炎转归的预测价值[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(41):3315-3318.
- [22] 刘佳,李晶,杨旭娟,等. 基于肌骨超声评价膝关节炎患者股四头肌图像及其与膝关节疼痛和功能的关联性[J]. 中国老年学杂志, 2025, 45(17):4190-4194.

- [23] 石亚妹,武丽君,王雯婧,等. 肌肉骨骼超声在评估类风湿关节炎疾病活动度中的价值[J]. 中华医学杂志,2019,99(13):1008-1011.
- [24] KLIEWER M A, LEE L J, BAGLEY A R. Measurement of the internal carotid artery cross-sectional area: systematic differences depending on grayscale, power doppler, and color doppler techniques[J]. J Ultrasound Med,2021,40(2):299-303.
- [25] 伍宏兵,周维风,曹云祥. 手腕部关节超声对中老年类风湿关节炎腕关节病变的诊断价值及与实验室指标的相关性[J]. 中国老年学杂志,2023,43(11):2672-2675.
- [26] 吴杰燕,杨洁. 高频超声在类风湿关节炎早期病变诊断中的研究分析[J]. 甘肃科技,2023,39(7):100-102.
- [27] 莫娟,王慧敏,赵佳宝,等. 超微血管成像技术在幼年型特发性关节炎膝关节中的价值[J]. 中国超声医学杂志,2024,40(12):1402-1405.
- [28] KOBAYASHI Y, IKEDA K, NAKAMURA T, et al. Severity and diurnal improvement of morning stiffness independently associate with tenosynovitis in patients with rheumatoid arthritis[J]. PLoS One,2016,11(11):166616.
- [29] YOKOTA K, TSUZUKI WADA T, AKIYAMA Y, et al. Detection of synovial inflammation in rheumatic diseases using superb microvascular imaging: Comparison with conventional power Doppler imaging[J]. Mod Rheumatol,2018,28(2):327-333.
- [30] HARVEY G P, FITZSIMMONS T R, DHAMARPATNI A A, et al. Expression of peptidylarginine deiminase-2 and-4, citrullinated proteins and anti-citrullinated protein antibodies in human gingiva[J]. J Periodontol Res,2013,48(2):252-261.
- [31] NESSE W, WESTRA J, VAN DER WAL J E, et al. The periodontium of periodontitis patients contains citrullinated proteins which may play a role in ACPA (anti-citrullinated protein antibody) formation[J]. J Clin Periodontol,2012,39(7):599-607.
- [32] KOOPMAN F A, TANG M W, VERMEIJ J, et al. Autonomic dysfunction precedes development of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study[J]. EBioMedicine,2016,6:231-237.
- [33] DE HAIR M J, ZIJLSTRA I A, BOUMANS M J, et al. Hunting for the pathogenesis of rheumatoid arthritis: core-needle biopsy of inguinal lymph nodes as a new research tool[J]. Ann Rheum Dis,2012,71(11):1911-1912.
- [34] 王秀芳. 早期类风湿关节炎的临床特点及体质分析[D]. 济南:山东中医药大学,2021.
- [35] 何奕坤,沈佳莹,吴凡,等. 早期类风湿关节炎中医辨证分型与肌骨超声表现相关性研究[J]. 中国中医药信息杂志,2022,29(2):115-119.
- [36] 陆佳,陶弘武,李奕星. 早期类风湿关节炎生化、X线检测与中医证型相关性系统综述[J]. 实用中医内科杂志,2016,30(1):5-8.
- [37] 李伟,穆晓红,张晓哲,等. 基于网络药理学探讨黄芪-桂枝药对治疗类风湿关节炎的作用机制[J]. 辽宁中医药大学学报,2021,23(6):58-64.
- [38] HO L J, LAI J H. Chinese herbs as immunomodulators and potential disease-modifying antirheumatic drugs in autoimmune disorders[J]. Curr Drug Metab,2004,5(2):181-192.
- [39] ADNAN M, RASUL A, HUSSAIN G, et al. Ginkgetin: A natural biflavone with versatile pharmacological activities[J]. Food Chem Toxicol,2020,145:111642.
- [40] 张沛,王彦儿,许琼明,等. 白头翁皂苷B4对小鼠镇痛作用的实验研究[J]. 中国科技论文,2018,13(24):2754-2759.
- [41] 李露,杨越,张解玉,等. 曹炜教授运用麻杏苁甘汤治疗早期类风湿关节炎经验总结[J]. 中国医药导报,2021,18(19):130-133.
- [42] 朱治文,戴晨,丁彩娟,等. 基于网络药理学研究麻杏苁甘汤治疗类风湿关节炎的作用机制[J]. 甘肃中医药大学学报,2021,38(4):83-88.
- [43] 马慧莱,侯宇芯,王爱成,等. 基于网络药理学比较黄芪桂枝五物汤和四神煎治疗类风湿关节炎的作用机制[J]. 中医杂志,2022,63(20):1965-1974.
- [44] 马诺莎. 新痹痛灵对EAM大鼠TLR4/MAPK/NF- κ B及CAMK II信号通路的影响研究[D]. 南京:南京中医药大学,2019.
- [45] 刘涛,王永辉. 基于JAK3/STAT3信号通路探讨风湿宁对寒湿复合型类风湿关节炎滑膜细胞自噬的影响[J]. 中华中医药杂志,2021,36(9):5195-5199.
- [46] 赵娟. 白芍总苷对CIA模型大鼠血清LBP影响的 claudin-1/F-actin机制研究[D]. 成都:成都中医药大学,2020.
- [47] 武子英,曹炜,祁鑫,等. 清热活血方对胶原诱导性关节炎大鼠肠道微生态及Th17/Treg平衡的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2018,38(6):681-686.
- [48] 彭金娥,韩雅馨,卢旭然,等. 白芍总苷长期给药对胶原诱导型关节炎大鼠和正常大鼠肠道菌群影响的纵向研究[J]. 中药新药与临床药理,2021,32(1):1-16.
- [49] 闫梦真,余婕,董甜甜,等. 由肠道菌群变化研究资本瓜总苷对K/BxN小鼠血清转移性关节炎的治疗作用[J]. 现代免疫学,2020,40(4):265-271.
- [50] 周学平,周玲玲,陈晨,等. 清络通痹颗粒干预类风湿关节炎破骨细胞分化相关因子分泌的研究[J]. 中国免疫学杂志,2014,30(2):202-204.

收稿日期:2025-06-10

*基金项目:国家自然科学基金(81874465);河南省中医药科学研究专项(20-21ZYD16)。

作者简介:周雪琴(1997—),女,在读博士研究生。研究方向:中医药防治风湿免疫疾病。

△通讯作者:李松伟(1972—),男,博士学位,博士研究生导师,教授,主任医师。研究方向:中医药防治风湿免疫疾病。Email: ryanzzdx@yeah.net。