

基于多组学探讨中药抗类风湿性关节炎作用机制的研究进展

何思巧¹, 蓝 丹¹, 韦红杏¹, 覃芳芳¹, 丘 琴^{1, 2, 3, 4*}

1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530200

2. 广西壮瑶药重点实验室, 广西 南宁 530200

3. 广西高校中药提取纯化与质量分析重点实验室, 广西 南宁 530200

4. 广西优势中成药与民族药开发工程技术研究中心, 广西 南宁 530200

摘 要: 类风湿关节炎(RA)是一种以关节滑膜炎症为核心的慢性自身免疫性疾病,严重影响患者生活质量,且临床仍缺乏根治手段。中药在 RA 治疗中展现出疗效确切、毒性较低、多成分协同、多靶点作用的显著优势,但其基于“整体观念”的治疗机制,难以通过单一信号通路或分子靶点完全解释。多组学技术凭借高通量分析检测能力,覆盖基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学及微生物组学等多个研究层面,为系统解析中药治疗 RA 的复杂作用机制提供了全新思路。近年来,多组学技术已被广泛应用于中药抗 RA 研究领域,成为阐明中药抗 RA 作用机制的核心技术手段。围绕多组学技术在中药抗 RA 作用机制中的应用,系统综述了近 10 年来该领域的研究进展,旨在为中药治疗 RA 的临床应用及抗 RA 中药新药研发提供科学支撑。

关键词: 类风湿性关节炎; 中药; 基因组学; 转录组学; 蛋白质组学; 代谢组学; 微生物组学; 作用机制

中图分类号: Q344.5; R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)11-3368-13

DOI:10.7501/j.issn.1674-6376.2025.11.028

Research progress on mechanism of action of traditional Chinese medicine against rheumatoid arthritis based on multi-omics

HE Siquiao¹, LAN Dan¹, WEI Hongxing¹, QIN Fangfang¹, QIU Qin^{1, 2, 3, 4}

1. Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530200, China

2. Guangxi Zhuang Yao Key Laboratory of Medicine, Nanning 530200, China

3. Guangxi University Key Laboratory of Extraction, Purification and Quality Analysis of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530200, China

4. Guangxi Superior Proprietary Chinese Medicine and National Medicine Development Engineering Technology Research Center, Nanning 530200, China

Abstract: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease characterized by synovial inflammation, which seriously affects the quality of life of patients and still lacks a radical cure in clinical practice. Traditional Chinese medicine (TCM) has shown significant advantages in the treatment of RA, such as definite efficacy, low toxicity, multi-component synergy, and multi-target action. However, its therapeutic mechanism based on the "holistic concept" is difficult to be fully explained by a single signaling pathway or molecular target. Multi-omics technology, with its high-throughput analysis and detection capabilities, covers multiple research levels including genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics, and microbiomics, providing a new approach for systematically understanding the complex mechanism of TCM in treating RA. In recent years, multi-omics technology has been widely applied in the field of TCM

收稿日期: 2025-04-02

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82060713); 广西壮瑶药重点实验室项目(桂科基字[2014]32号); 壮瑶药协同创新中心项目(桂教科研[2013]20号); 广西中医药大学“桂派杏林青年英才”培养项目(2022C032); 广西壮族自治区民族药资源与应用工程研究中心项目(桂发改高技函[2020]2605号); 广西科技基地和人才专项(桂科 AD21238031); 广西重点研发计划项目(桂科 AB21196016); 广西中医药重点学科壮药项目(GZXK-Z-20-64); 广西一流学科中药学项目(民族药学)(桂教科研[2018]12号); 广西高等学校千名中青年骨干教师教育计划项目(桂教教师[2022]60号); 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目-少数民族药学(壮药学)项目(zyyzdxk-2023165); 广西中医药多学科交叉创新团队项目(GZKJ2309)

作者简介: 何思巧(2002—),女,硕士研究生,从事中药分析研究。E-mail: 2949308908@qq.com

***通信作者:** 丘 琴(1982—),女,教授,博士生导师,从事中药药效物质基础及其质量评价研究。E-mail: 39446404@qq.com

anti-RA research and has become a core technical means to clarify the mechanism of TCM in treating RA. This article systematically reviews the research progress in this field over the past decade, aiming to provide scientific support for the clinical application of TCM in treating RA and the development of new anti-RA TCM drugs.

Key words: rheumatoid arthritis; traditional Chinese medicine; genomics; transcriptomics; proteomics; metabolomics; microbiomics; action mechanism

类风湿性关节炎(RA)是一种慢性、炎症性全身性自身免疫疾病^[1-3]。疾病初期,患者常表现出关节晨僵、肿胀及疼痛等典型症状^[4];随着病情进展至严重阶段,可引发关节畸形并导致其正常功能丧失,严重影响患者生活质量。目前,RA的发病机制尚未完全阐明,已有研究表明,遗传因素、生活方式(如肥胖)、环境因素及免疫系统紊乱等均可能参与其发生发展过程^[5-6]。在中医学理论体系中,RA被归属于“痹症”范畴。《黄帝内经》^[7]中《痹论》篇已对其病因、病机、症状及治法进行系统阐述,并明确提出“风寒湿三气杂至,合而为痹也”,指出痹症的核心病机源于外感风、寒、湿三邪的侵袭。此后,张仲景在《金匱要略》中进一步将类似病症命名为“历节风”^[8],完善了中医对该类疾病的认知。中医认为,外邪侵袭人体后,易导致经络闭阻、气血运行不畅,而“不通则痛”正是RA患者关节疼痛等症状的主要成因^[9-10]。

从临床治疗来看,当前RA的常规药物治疗方案包括非甾体抗炎药联合胃肠保护剂、改善病情抗风湿药联合应用及糖皮质激素注射等^[11]。此类方案虽起效较快、疗效明确,能在短期内缓解症状,但存在不良反应显著(如胃肠道损伤、免疫抑制)、治疗成本较高等问题^[12],长期应用受限。相比之下,中药在治疗RA这类多因素诱发的复杂慢性疾病方面优势突出:不仅能有效减轻关节炎症反应、降低治疗相关不良反应,还可通过调理机体状态改善关节功能,且整体安全性较高^[13-16]。

中药的治疗作用具有多成分、多靶点、多途径的特点,需从整体视角解析其作用机制。近年来,基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学等多组学技术的兴起,为该领域研究提供了强有力的技术支撑。这些技术可分别从基因表达、转录本调控、蛋白质合成及代谢物变化等层面,揭示中药与机体相互作用的分子机制。然而,中药成分复杂,多依赖多种化学成分协同发挥作用,难以如化学药般精准定位单一有效成分及特异性作用靶点,导致其治疗RA的具体机制尚未能完全阐明。因此,将多组学技术与中药

研究相结合,成为突破这一瓶颈、阐明中药治疗RA机理的重要新思路。本文围绕基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学等多组学技术在中药治疗RA作用机制研究中的应用展开综述,进一步阐述各技术在应用过程中的内在关联,旨在为中药治疗RA作用机制的深入研究提供科学参考。

1 单一组学在中药治疗RA作用机制研究中的应用

1.1 基于基因组学的中药抗RA作用机制研究

基因组学通过基因组作图、序列解析、基因定位及功能剖析等方法^[17],通过结合实验检测与理论分析,从基因表达谱差异、基因产物调控变化等维度,系统探究RA发病过程中基因表达的调控规律^[18],为解析中药干预RA的分子机制提供了关键技术支撑。

朱光昭^[19]研究雷公藤治疗RA作用机制时发现,该药可通过调控核因子 κ B受体活化因子配体(RANKL)/核因子 κ B受体活化因子(RANK)/骨保护素(OPG)信号通路、降低炎症细胞因子水平、以及抑制环氧化酶(COX)-2基因的异常表达,从而发挥抗RA效应。许博等^[20]研究发现,四妙消痹汤主要作用于转录因子c-Jun(JUN)、丝裂原活化蛋白激酶1(MAPK1)、原癌基因c-Fos(FOS)、肿瘤蛋白p53(TP53)、雌激素受体1(ESR1)等核心基因靶点,并通过调控脂质代谢和动脉粥样硬化及晚期糖基化终末产物(AGE)-受体(RAGE)信号通路,治疗RA。Zhu等^[21]发现山豆根通过调控磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)-蛋白激酶B(Akt)与肿瘤坏死因子(TNF)信号通路,抑制信号转导与转录激活因子3(STAT3)、MAPK1等核心炎症靶点,阻断RA相关炎症基因的异常表达,最终发挥抗RA作用。Chen等^[22]通过基因组学和网络药理学分析发现,金骨莲胶囊主要通过干预白细胞介素(IL)-17/核因子 κ B(NF- κ B)介导的免疫炎症通路,抑制炎症因子和基质金属蛋白酶家族(MMPs)表达,从而缓解RA的病理进程。综上,基因组学为深入探究中药抗RA作用机制提供了新视角与有效手段。中药通过调控炎症、信号通路相关基因的表达,充分发挥多靶点、多层次的治疗优势,为RA治疗及药

物研发奠定理论基础。

1.2 基于转录组学的中药抗 RA 作用机制研究

转录组学^[23]通过探究细胞内基因转录及调控规律,于 mRNA 层面深入解析 RA 相关发病机制。该技术可通过检测细胞或组织中大量基因转录状态,通过对比正常状态与 RA 病理状态下的基因转录水平差异,明确 RA 病理进程中基因表达的动态变化规律。

孙文婷^[24]对牛 II 型胶原诱导的关节炎(CIA)大鼠膝关节滑膜进行转录组学分析,发现坤痹消方治疗 RA 的作用机制与 PI3K-Akt 通路相关;张昕卓^[25]等运用转录组学解析瘀血痹片治疗 RA 作用机制,证实该药物可通过抑制 PI3K/Akt 信号通路缓解病情;王灵锐^[26]对 RA 大鼠骨髓源树突状细胞(DC)进行转录组测序,证实雪莲注射液可通过调控趋化因子等信号通路抑制 DC 成熟,发挥抗 RA 治疗作用;李聪翀等^[27]采用转录组学数据挖掘等策略,发现白虎加桂枝汤缓解 RA 的效应与干预血管内皮生长因子(VEGF)/血管内皮生长因子受体 2(VEGFR2)/PI3K/Akt 信号通路有关。Bao 等^[28]利用转录组学技术发现,地龙可通过抑制 C-X-C 基序趋化因子 10(CXCL10)/C-X-C 趋化因子受体 3(CXCR3)趋化轴,阻断辅助性 T 淋巴细胞向滑膜募集,从而减轻 RA 炎症和关节损伤;Xu 等^[29]通过转录组分析发现金银花可激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)和环磷酸腺苷(cAMP)通路,抑制 RA 相关炎症信号和能量代谢重编程,恢复免疫代谢稳态,从而发挥抗 RA 作用。综上,转录组学从多维度揭示了 RA 复杂发病机制,其研究范畴覆盖炎症反应、免疫细胞功能失调、关节组织破坏及表观遗传调控等方面,为深入认识 RA 病理本质、开发新治疗策略奠定基础。

1.3 基于蛋白质组学的中药抗 RA 作用机制研究

蛋白质组学^[30-31]聚焦于 RA 相关细胞、组织蛋白质组成及变化规律,通过系统分析 RA 病理状态下蛋白质种类、表达量、翻译后修饰状态和蛋白质相互作用等。挖掘 RA 发病、进展相关的生物标志物,为 RA 早期诊断、精准治疗提供新思路^[32-36]。

姚鹏飞团队^[37]证实,痹祺胶囊可通过干预整合素 $\beta 2$ (ITGB2) 等蛋白表达治疗 RA;董琳琳等^[38]借助串联质谱标签(TMT)标记定量蛋白质组学技术筛选差异蛋白,发现芍甘附子汤治疗 RA 的机制与下调白细胞介素 1 受体辅助蛋白(IL1RAP)、上

调 1-酰基甘油-3-磷酸-O-酰基转移酶(ABHD5)表达有关;Chen 等^[39]发现,粉防己提取物(STE)可通过调控 PI3K/Akt 信号通路,影响通路下游相关功能蛋白及细胞骨架相关蛋白的表达和修饰,进而抑制外周血单核细胞(PBMCs)炎症活化与异常增殖,发挥抗 RA 作用;蔡义思等^[40]发现当归拈痛汤通过调控 Akt/Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)/B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)信号通路,促进滑膜细胞线粒体途径的凋亡从而抑制风湿热痹证佐剂性关节炎大鼠滑膜炎症;Liu 等^[41]发现雷公藤甲素可调节外泌体中脂质运载蛋白 2(LCN2)、髓过氧化物酶(MPO)等炎症相关蛋白的表达,抑制促炎通路异常代谢过程,进而缓解胶原诱导性关节炎大鼠的关节炎症症状;Zeng 等^[42]证实雷公藤红素可通过调节 TNF、IL-6 等关键炎症因子的表达,并通过调控 PI3K/Akt 信号通路治疗 RA。Xiao 等^[43]研究发现八角枫可通过调节 RA 大鼠滑膜组织中的差异表达蛋白,靶向调控 Janus 激酶 3-信号转导(JAK3)与 STAT3 信号通路、COX-2 介导的炎症通路和自噬通路,显著改善关节炎症、软骨破坏和免疫紊乱,发挥抗 RA 作用。综上,蛋白质组学从分子层面揭示中药治 RA 核心作用靶点与信号通路,为中药治疗 RA 的有效性与科学性提供支撑,利于提升中药在该领域的学术认可度与临床接受度。后续可开展大规模临床研究验证已发现的生物标志物与作用机制,并将其逐步应用于 RA 早期诊断、疗效监测与预后评估,提高中药治疗 RA 的临床疗效与安全性。

1.4 基于代谢组学的中药抗 RA 作用机制研究

代谢组学^[44]以 RA 患者体内小分子代谢物为研究核心,通过对血液等生物样本中此类代谢物的定性与定量分析,结合 RA 患者与健康人群代谢物谱的对比分析,为挖掘 RA 潜在疾病标志物提供了关键技术支撑^[45-47]。

研究表明,十味乳香胶囊(SWRXC)能够调控色氨酸、核苷酸、嘌呤等代谢通路,同时改善肠道菌群组成,最终实现 RA 症状的缓解^[48]。高雅^[49]采用非靶向代谢组学技术研究发现,草乌及其炮制品可纠正 CIA 大鼠在氨基酸、脂质及甘露糖代谢方面的紊乱状态,进而延缓炎症进展;姚璞^[50]的研究表明,昆明山海棠的有效成分可下调花生四烯酸代谢通路中磷脂酶 A2(PLA2)、COX2 表达水平,达到治疗 RA 的效果。韩彦琪等^[51]指出,痹祺胶囊通过调节氨基酸、花生四烯酸、甘油磷脂及能量代谢等

多条通路,发挥抗 RA 作用。赵灵灵等^[52]研究显示,金藤清痹颗粒治疗 RA 的作用机制主要与调控甘氨酸-丝氨酸-苏氨酸代谢通路、亚油酸代谢通路及苯丙氨酸代谢通路相关;童颖^[53]通过血液代谢组学分析发现,栀子可作用于 α -亚麻酸代谢通路及甘油磷脂代谢通路,通过调控上述通路降低炎症因子水平,间接发挥抗 RA 功效;Liu 等^[54]发现白芍可通过调节苯丙氨酸、组氨酸、精氨酸、嘧啶等关键代谢通路,逆转佐剂性关节炎(AIA)大鼠的代谢紊乱,同时抑制炎症反应与免疫细胞异常增殖,最终实现抗 RA 作用。综上,代谢组学技术为深入解析中药治疗 RA 的作用机制、筛选 RA 生物标志物以及系统研究中药药效提供了强有力的技术手段,对推动中药抗 RA 研究的现代化发展具有重要意义。

1.5 基于微生物组学的中药抗 RA 作用机制研究

微生物组学^[55-56]研究 RA 状态下肠道细菌等微生物群落的结构特征、功能机制、动态变化规律及其与宿主的相互作用,通过解析肠道微生物与宿主基因表达、免疫调控及代谢活动的内在关联,为阐明中药治疗 RA 的作用机制提供关键研究视角^[57]。已有研究证实,RA 的发生发展与肠道菌群紊乱密切相关,RA 患者与健康人群的肠道菌群组成存在显著差异,而中药可通过精准调节肠道菌群失衡状态,实现对 RA 的防治效果^[58-61]。

童孝宇等^[62]发现,七味通痹口服液能调节肠道菌群丰度与组成,缓解 RA 相关炎症反应;王志衡等^[63]研究表明止散散可改善螺杆菌、毛螺菌、乳杆菌和拟杆菌的丰度水平,降低 IL-6 和 IL-2 的表达,影响 RANKL/OPG 信号通路抑制破骨细胞的分化;梁露莹等^[64]证实当归拈痛汤能优化 AIA 大鼠菌群结构,提升益生菌丰度、抑制致病菌生长,促进肠道菌群恢复稳态,发挥治疗 RA 的功效。Dong 等^[65]发现滇白珠水煎液中的多糖能够重塑特定微生物群落如乳杆菌属(*Lactobacillus*)、拟杆菌属(*Bacteroides*)等的丰度,影响性激素水平、辅助性 T 细胞 17 型(Th17)细胞分化及免疫信号转导等生物学过程,最终缓解 CIA 小鼠的关节炎症状。Zhao 等^[66]研究表明独正片能通过调节肠道微生物门(Verrucomicrobiota)、蓝藻门(Cyanobacteria)等菌群结构,恢复厚壁菌门(Firmicutes)、拟杆菌门(Bacteroidota)平衡,增强肠道屏障,减少脂多糖(LPS)等炎症因子入血,抑制 NF- κ B 信号通路激活,下调肿瘤坏死因子(TNF)- α 、IL-6 等促炎因子

表达,以缓解滑膜炎症、抑制关节破坏的效果。综上,中药可通过调节肠道菌群的多样性与丰度、改善菌群结构失衡状态发挥抗 RA 作用,这不仅为深入理解中药治疗 RA 的科学内涵提供了重要线索,也为开发 RA 新型治疗策略奠定了关键基础。基于单一组学在中药治疗 RA 作用机制研究总结见表 1。

2 多组学技术在中药治疗 RA 机制中的整合应用

2.1 转录组学与蛋白质组学的整合分析

转录组学聚焦 RA 状态下细胞特定功能相关的所有 RNA 转录类型与数量,蛋白质组学则侧重 RA 状态下细胞内蛋白质的组成、结构、功能及动态变化特征。二者联合分析可精准还原 RA 的基因表达调控过程——转录组学能快速筛选 RA 差异基因,为蛋白质组学研究提供靶向方向;蛋白质组学则可直接探究 RA 中蛋白质的功能机制,形成研究互补。

舒海洋^[67]发现尪痹胶囊可通过调节 IL-6 等基因的转录水平,抑制基质金属蛋白酶-3(MMP3)等特定蛋白表达,进而调控钙信号通路(calcium signaling pathway)等发挥抗 RA 作用;王一婕^[68]运用同位素标记相对和绝对定量(iTRAQ)蛋白质组学与转录组学,证实风湿宁胶囊可能通过热休克蛋白 90 α 家族 A 类成员 1(HSP90AA1)等差异蛋白与法尼基二磷酸法尼基转移酶 1(FDFT1)等差异表达基因,调节 PI3K-Akt 信号通路中关键分子以实现抗 RA 功效。代二琴^[69]发现雷公藤红素通过调节多个基因的转录水平和蛋白表达量,作用于细胞外基质(ECM)受体相互作用通路、PI3K-Akt 信号通路、NF- κ B 信号通路和缺氧诱导因子(HIF)信号通路等关键通路,达到抗 RA 的作用。孙文婷^[24]经转录组与蛋白质组关联分析,发现坤痹消方可同时影响 mRNA 及蛋白表达,具体表现为下调磷酸化磷脂酰肌醇 3-激酶(p-PI3K)、磷酸化蛋白激酶 B(p-Akt)、3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1(PDK-1)等通路关键蛋白表达,抑制 PI3K-Akt 通路激活;Song 等^[70]经转录组学和蛋白组学分析发现,雷公藤红素通过抑制缺氧诱导因子(HIF)-1 α 介导低氧信号通路、调控氧化应激反应、干预细胞外基质蛋白表达与功能等途径抑制成纤维样滑膜细胞(FLS)增殖及炎症因子释放以抗 RA。当前,转录组学与蛋白质组学整合应用于中药治疗 RA 作用机制研究已见成效,有望深入解析其复杂机制,为中药在 RA 治疗中的广泛应用及新药研发提供理论支撑。机制总结见图 1。

表 1 单一组学在中药抗 RA 作用机制研究中的应用

Table 1 Application of monomics in study of mechanism of traditional Chinese medicine in treatment of RA

组学名称	作用机制	中药/中药复方	中药/中药复方作用机制
基因组学	差比性分析	雷公藤	细胞色素 P4503A4 酶 (CYP3A4) 基因多态性影响雷公藤疗效 ^[19]
	RA 的基因	四妙消痹汤	作用于 JUN、MAPK1、FOS、TP53、ESR1 等核心基因靶点 ^[20]
	表达调控规律	山豆根	调控 PI3K-Akt、TNF 信号通路, 抑制 STAT3、MAPK1 核心靶点 ^[19]
		金骨莲胶囊	抑 IL-17/NF-κB 信号轴核心基因 ^[22]
转录组学	RA 转录水平差异	坤痹消方	影响 IL-17 炎症因子转录, 调控 Bcl-2 基因、Bax 基因转录水平 ^[24]
		瘀血痹片	调控差异基因抑制转录激活因子 ^[25]
		雪莲注射液	调控 Ccl3、Ccl6、Ccl9、Il1b、Il2ra、Il12b 等差异基因转录水平 ^[26]
		白虎加桂枝汤	筛选转录后 BHGZD 效应基因 ^[27]
		地龙	抑制 CXCL10 转录水平 ^[28]
		金银花	激活 AMPK 和 cAMP 通路 ^[29]
蛋白质组学	干预 RA 中相关蛋白质的表达; 蛋白质作为 RA 生物标志物	痹祺胶囊	干预 ITGB2、PPP3R1、CALM2、PTGIS 和 B2M 蛋白表达 ^[37]
		苟甘附子汤	下调 IL1RAP、Ctsl 蛋白表达, 上调 ABHD5 蛋白表达 ^[38]
		粉防己	降低 PI3K 和 Akt 蛋白水平 ^[39]
		当归拈痛汤	上调促凋亡蛋白 Bax、细胞色素 C 表达水平, 下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达水平 ^[40]
		雷公藤甲素	降低 LCN2 和 MPO 蛋白的表达水平 ^[41]
		雷公藤红素	调节 ACTB、COL1A1 等蛋白表达水平 ^[42]
代谢组学	调控 RA 代谢物水平差异; 代谢物可作为 RA 早期诊断的标志物	八角枫	调节滑膜组织中 Mybpc2、Hnrnpu、Acsl6、Tln1、Gpx1 等差异蛋白表达 ^[43]
		十味乳香胶囊	调控色氨酸代谢、核苷酸代谢和嘌呤代谢 ^[48]
		草乌及其炮制品	改善氨基酸代谢、脂质代谢以及甘露糖代谢紊乱 ^[49]
		昆明山海棠	降低花生四烯酸代谢中 PLA2、COX-2 表达 ^[50]
		痹祺胶囊	调节氨基酸代谢、花生四烯酸代谢、甘油磷脂代谢及能量代谢 ^[51]
		金藤清痹颗粒	调控甘氨酸, 丝氨酸, 苏氨酸代谢、亚油酸代谢和苯丙氨酸代谢 ^[52]
微生物组学	增强肠道屏障、调节肠道菌群平衡发挥抗 RA 作用	栀子	调控 α-亚麻酸代谢、甘油磷脂代谢 ^[53]
		白芍	调节苯丙氨酸、组氨酸、精氨酸、嘧啶等关键代谢通路 ^[54]
		七味通痹口服液	调节毛螺菌属、梭状芽孢杆菌属及普雷沃氏菌属的相对丰度 ^[62]
		止痉散	改善螺杆菌、毛螺菌、乳杆菌和拟杆菌的丰度 ^[63]
		当归拈痛汤	调节普雷沃氏菌属 9、候选单胞生糖菌属丰度; 平衡厚壁菌门与拟杆菌门的比例 ^[64]
		滇白珠	重塑特定微生物群落如 Lactobacillus、Bacteroides 等的丰度 ^[65]
		独正片	调节肠道 Verrucomicrobiota、Cyanobacteria 等菌群结构 ^[66]

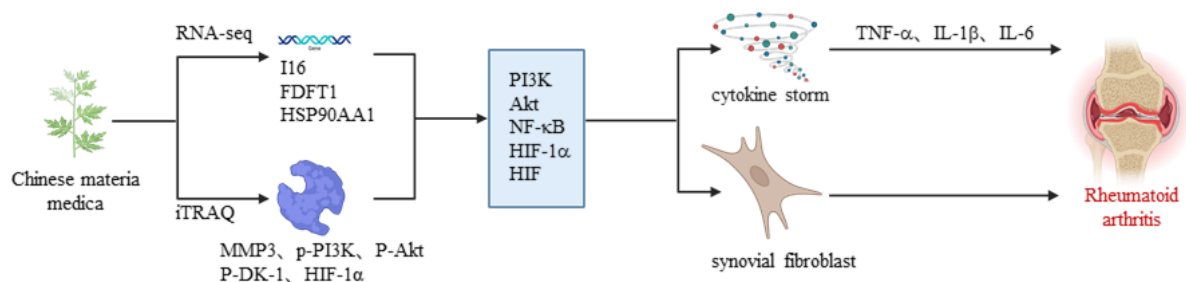


图 1 转录组学与蛋白质组学联合用于中药治疗 RA 的作用机制研究

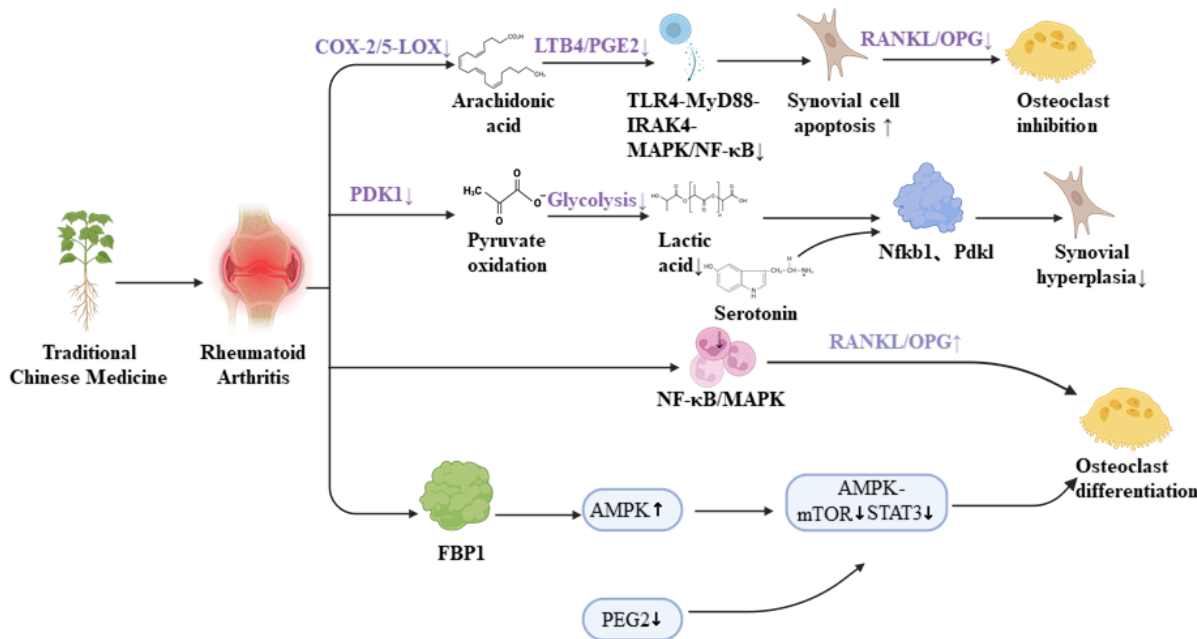
Fig. 1 Mechanism research of action of traditional Chinese medicine in treating RA by combining transcriptomics and proteomics

2.2 蛋白质组学与代谢组学的整合分析

蛋白质是生物功能的直接执行者,代谢物则是体内化学反应的底物与产物;在 RA 病理过程中,诸多代谢过程需依赖酶催化调控,进而影响 RA 相关代谢途径的动态平衡。蛋白质组学与代谢组学研究方法不同,但存在显著的互补验证关系——当蛋白质组学发现 RA 中关键酶的表达变化后,代谢组学可进一步检测该酶所参与 RA 代谢途径中代谢物的变动趋势,二者结合能更全面地揭示 RA 病理状态下的生物学后果。

万盈盈^[71]通过蛋白质组学与代谢组学的综合作用分析,发现金藤清痹颗粒通过同时调节核因子 κ B 亚基 1 (Nfkb1)、丙酮酸脱氢酶激酶 1 (Pdk1) 等关键蛋白和血清素、丙氨酸等代谢物的表达水平,通过蛋白-代谢物协同作用抑制 RA 炎症反应; Zhang 等^[72]证

实,清热活血汤能通过抑制果糖-1,6-二磷酸酶 1 (FBP1) 蛋白表达、激活 AMPK 信号通路及调控甘油酯代谢等通路,降低 RA 疾病活动度、减轻炎症反应、延缓骨破坏。Wang 等^[73]通过整合代谢组学、蛋白质组学和网络药理学技术发现,四妙丸通过调节花生四烯酸代谢途径,同时抑制 Toll 样受体 4 (TLR4)-髓样分化因子 88 (MyD88)-白细胞介素-1 受体相关激酶 4 (IRAK4)-MAPK/NF- κ B 炎症信号通路,下调炎症因子表达并抑制滑膜细胞异常活性,从而有效缓解 RA 炎症与关节损伤。在系统生物学框架下,蛋白质组学与代谢组学可协同构建生物系统复杂网络模型,助力揭示 RA 病理相关的生命活动规律;二者的整合应用不仅能深入解析 RA 炎症细胞的生物学行为,更为 RA 的精准诊疗及抗 RA 药物研发提供了重要的理论与技术支撑。机制总结见图 2。



“↑”表示上调/激活/改善/增强;“↓”表示下调/抑制/减少/阻滞。

“↑” indicates upgrade/activate/improve/enhance; “↓” indicates reduce/inhibit/decrease/block.

图 2 蛋白质组学与代谢组学联合用于中药治疗 RA 的作用机制研究

Fig. 2 Mechanism research of action of traditional Chinese medicine in treating RA by combining proteomic and metabolomic

2.3 代谢组学与微生物组学的整合分析

在 RA 的发生发展过程中,肠道微生态失调与代谢紊乱常呈协同并存状态,联合探究二者的动态关联及互作机制,对深入解析 RA 发病本质具有重要意义。已有研究证实,部分治疗手段可通过调控肠道微生物群落结构,间接影响宿主的生物代谢过程,进而实现 RA 症状的缓解^[74]。

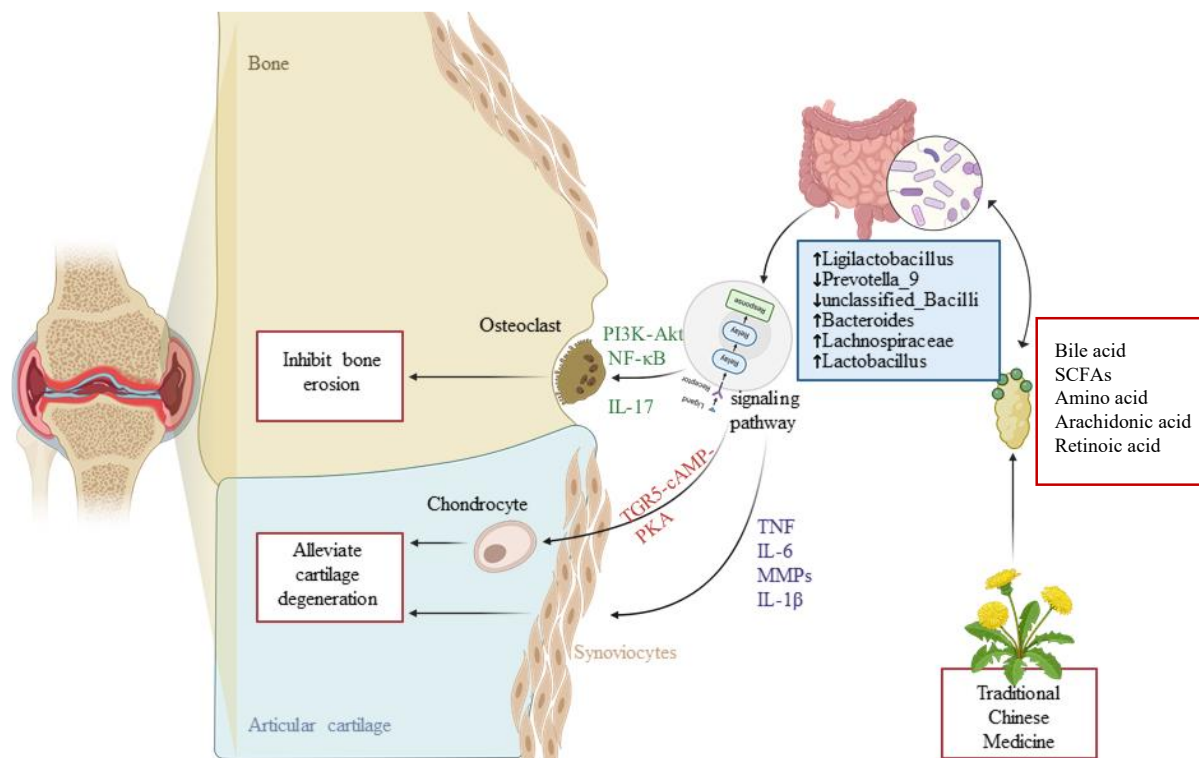
曾真^[75]发现翼首草可通过双重调控肠道菌群平衡与内源性代谢物水平,靶向作用于视黄酸代谢通路及花生四烯酸代谢通路,最终发挥抗 RA 作用;李兆东^[76]深入探究万通筋骨片对 RA 模型肠道菌群及血清代谢物谱的影响,证实该药可通过重塑肠道菌群结构、优化血清代谢物谱,发挥抗 RA 抗炎功效;Liu 等^[77]发现朱痹汤能显著调控氨基酸、脂质

及类脂分子代谢,同时调节 *Ligilactobacillus*、普雷沃菌属 9 群 (*Prevotella_9*)、未分类芽孢杆菌纲细菌 (*unclassified_Bacilli*) 的丰度,改善胃肠道菌群失调,进一步通过抑制 PI3K/Akt 通路关键蛋白表达,实现抗 RA 效果;Cheng 等^[78]发现乌头汤可改善短链脂肪酸、胆汁酸、色氨酸代谢产物及氨基酸等重要微生物代谢物紊乱状态,调节 *Bacteroides*、普雷沃氏菌属 (*Prevotella*)、阿克曼菌属 (*Akkermansia*) 的丰度,以及其关联的乙酸、丁酸、胆酸和吡啶丙酸等代谢物,部分实现抗炎及肠道屏障功能修复作用,为 RA 治疗提供了新方向;Liu 等^[79]发现附子可通过调控肠道菌群中毛螺菌科 (*Lachnospiraceae*)、瘤胃球菌科 (*Ruminococcaceae*) 的丰度,促进牛磺熊去氧胆酸 (THDCA) 生成,THDCA 可激活胆汁酸膜受体 TGR5 (TGR5) -cAMP-蛋白激酶 A (PKA) 信号轴,进而抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体活化,阻断 IL-1 β 成熟与释放,最终缓解寒邪型 RA 的炎症反应与骨破坏;He 等^[80]发现当归四逆汤可通过靶向调控粪固杆菌属、罗姆布茨菌属、乳杆菌属的丰度,纠正牛磺酸、氨基

酸、胆汁酸代谢通路的紊乱,减少促炎相关短链脂肪酸生成,同时抑制 PI3K-Akt/NF- κ B 与 IL-17 信号通路激活,减轻滑膜炎症与骨破坏,发挥抗 RA 作用。综合代谢组学与微生物组学研究结果可见,中药治疗 RA 具有多靶点、多途径的独特作用机制,能通过协同调控肠道菌群结构与功能、改变血清及组织代谢物水平、修复肠道菌群-血清代谢物的关联网络,进而改善 RA 患者关节炎症、调节免疫稳态并减轻临床症状。机制总结见图 3。

3 结语与展望

多组学技术是生物医学研究前沿手段,为探究中药抗 RA 作用机制提供新途径。不同组学技术从独特角度精准解析其内在机制。基因组学能精准定位,通过分析识别与 RA 发病密切相关的基因变异位点,明确致病因素,为中药作用靶点筛选提供依据,有利于理解中药干预机制。转录组学聚焦关节滑膜组织,分析基因表达情况,呈现中药干预 RA 前后基因表达动态变化,辅助医生精准用药,制定个体化方案。蛋白质组学可全面检测分析 RA 患者体内异常表达蛋白质,发现潜在药物靶点,为中药



“↑”表示上调/激活/改善/增强;“↓”表示下调/抑制/减少/阻滞。
“↑” indicates upgrade/activate/improve/enhance; “↓” indicates reduce/inhibit/decrease/block.

图 3 代谢组学与微生物组学联合用于中药治疗 RA 的机制研究

Fig. 3 Mechanism research of traditional Chinese medicine in treating RA by combining metabolomic and microbiomic

新药研发提供线索。代谢组学揭示中药干预下 RA 患者体内代谢物变化规律,发现关键代谢通路和生物标志物,提供治疗新思路。微生物组学通过调节肠道微生物群落,改善 RA 机体免疫状态。多组学联合分析整合多方面数据,从多层次多角度呈现中药抗 RA 作用机制,为全面深入理解中药作用提供有力工具。

未来,多组学技术的进一步整合与平台搭建已成为该领域发展的迫切需求。随着研究的不断深入,单一组学技术所提供的信息已难以满足中药抗 RA 作用机制全面、深入理解的需要。因此,将多种组学技术进行有机整合,构建统一的多组学数据分析平台,实现数据的共享和综合分析,将成为推动该领域发展的关键。在技术整合与平台搭建的基础上,个性化治疗和动态监测将成为中药抗 RA 治疗的重要趋势。通过对患者多组学数据的全面分析,能够为患者制定个性化的中药治疗方案,提高治疗的针对性和有效性。同时,利用多组学技术对患者治疗 RA 过程中的生物标志物进行动态监测,可以实时评估治疗效果,及时调整治疗方案,实现治疗的精准化和动态化。

尽管多组学技术在中药抗 RA 作用机制研究中取得显著进展,但目前中药治疗 RA 的作用机制仍有待进一步深入挖掘。现有的研究虽然揭示了中药在多个层面的作用,但对于中药复杂成分与机体相互作用的具体机制,以及中药如何精准调控多组学网络等方面的认识仍不够全面和深入。因此,未来需要进一步加强多组学技术在中药抗 RA 研究中的应用,结合丰富的临床实践,开展大规模、多中心的临床研究,以获取更全面、准确的数据。在此基础上,全力研发安全高效的中药治疗方案是未来的重要目标。通过深入研究中药抗 RA 的作用机制,筛选出具有明确疗效和安全性的中药成分和方剂,结合现代制药技术,开发出标准化、质量可控的中药制剂。同时,建立完善的中药治疗评价体系,对中药治疗方案的疗效和安全性进行科学、客观的评价,为中药在 RA 治疗中的广泛应用提供坚实的科学依据。综上所述,多组学技术为中药抗 RA 作用机制研究带来新的机遇和挑战。通过不断深化研究,加强技术整合与平台搭建,充分利用大数据与人工智能技术,未来在揭示中药抗 RA 的完整作用机制,研发出更加安全高效的中药治疗方案,为 RA 患者带来更好的治疗选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Jang S, Kwon E J, Lee J J. Rheumatoid arthritis: Pathogenic roles of diverse immune cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 905.
- [2] Wu D, Luo Y H, Li T, et al. Systemic complications of rheumatoid arthritis: Focus on pathogenesis and treatment [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1051082.
- [3] 朱笔挥, 王丽芸, 容道, 等. 类风湿关节炎医工结合诊疗的研究进展 [J]. *华西医学*, 2024, 39(10): 1650-1656.
Zhu B H, Wang L Y, Rong X, et al. Developments in research on the diagnosis and treatment combined with medicine and engineering for rheumatoid arthritis [J]. *West China Med J*, 2024, 39(10): 1650-1656.
- [4] 刘晶晶. 早期类风湿关节炎膝关节炎患者接受核磁共振诊断的价值研究 [A] // 第五届全国医药研究论坛论文集(四) [C]. 西安: 榆林市医学会, 2024.
Liu J J. Value of Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of Early Rheumatoid Arthritis Patients with Knee Involvement [A] // Proceedings of the 5th National Medical Research Forum(Vol.4) [C]. Xi'an: Yulin Medical Association, 2024.
- [5] 任晓丹, 丁樱, 孙昭恒, 等. 中药调控 NF- κ B 通路治疗类风湿性关节炎研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2025, 31(7): 1053-1061.
Ren X D, Ding Y, Sun Z H, et al. Research progress on the regulation of NF- κ B pathway by traditional Chinese medicine in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Chin J Osteoporos*, 2025, 31(7): 1053-1061.
- [6] Ding Q, Hu W, Wang R, et al. Signaling pathways in rheumatoid arthritis: Implications for targeted therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 68.
- [7] 郭霭春. 黄帝内经素问语译 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 243-249.
Guo A C. *Translation and Elucidation of the Yellow Emperor's Inner Classic: Basic Questions* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013: 243-249.
- [8] 汉·张仲景著, 赵立凝整理. 金匱要略 [M]. 广州: 广东科技出版社, 2022: 21.
Zhang Z J (Han Dynasty). *Essential Prescriptions from the Golden Cabinet* [M]. Edited by Zhao Lining. Guangzhou: Guangdong Science and Technology Press, 2022: 21.
- [9] 姬森国, 吴頔, 张徐明, 等. 类风湿关节炎中医证候客观化研究 [J]. *光明中医*, 2024, 39(11): 2109-2112.
Ji S G, Wu D, Zhang X M, et al. Objectification of traditional Chinese medicine syndromes of rheumatoid arthritis [J]. *Guangming J Chin Med*, 2024, 39(11): 2109-

- 2112.
- [10] 龙晨, 杨硕, 潘彬, 等. 基于网络药理学和实验验证白藜芦醇治疗类风湿性关节炎的作用机制 [J]. 现代药物与临床, 2024, 39(6): 1425-1435.
Long C, Yang S, Pan B, et al. Mechanism of action of resveratrol in treatment of rheumatoid arthritis through network pharmacology and experimental validation [J]. Drugs Clin, 2024, 39(6): 1425-1435.
- [11] 杨丽, 刘荣华, 黄四碧, 等. 类风湿性关节炎的发病机制及治疗药物研究进展 [J]. 中国药房, 2021, 32(17): 2154-2159.
Yang L, Liu R H, Huang S B, et al. Research progress on pathogenesis and therapeutic drugs of rheumatoid arthritis [J]. China Pharm, 2021, 32(17): 2154-2159.
- [12] Adin S N, Gupta I, Rashid M A, et al. Nanotransethosomes for enhanced transdermal delivery of mangiferin against rheumatoid arthritis: Formulation, characterization, *in vivo* pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation [J]. Drug Deliv, 2023, 30(1): 2173338.
- [13] 张西峰. 温针灸配合中药穴位贴敷治疗类风湿关节炎对患者关节功能、血清炎症指标的影响 [J]. 反射疗法与康复医学, 2024, 5(18): 54-57.
Zhang X F. Effect of warm acupuncture combined with traditional Chinese medicine acupoint application on joint function and serum inflammation indicators of patients with rheumatoid arthritis [J]. Reflexol Rehabil Med, 2024, 5(18): 54-57.
- [14] 王怡文, 王思维, 卫博文, 等. 基于“肠-关节”轴探究肠道菌群与类风湿性关节炎的因果关系及潜在干预中药预测 [J]. 中草药, 2025, 56(2): 585-597.
Wang Y W, Wang S W, Wei B W, et al. Exploration of causal relationship between gut microbiota and rheumatoid arthritis based on “gut-joint” axis and prediction of potential intervention of traditional Chinese medicine [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(2): 585-597.
- [15] 李思宇, 宋常月, 苏晓慧, 等. 基于“亢害承制”理论探讨类风湿性关节炎的发病机制及中药治疗研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(23): 300-307.
Li S Y, Song C Y, Su X H, et al. Pathogenesis and traditional Chinese medicine treatment of rheumatoid arthritis based on theory of “harmful hyperactivity and responding inhibition” [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(23): 300-307.
- [16] Li X, Wang M, Zhong Y H, et al. Comparative pharmacokinetics of six components in normal and rheumatoid arthritis rats after intragastrical administration of Qianghuo Shengshi Decoction Granules by LC-MS/MS [J]. Chin Herb Med, 2024, 16(3): 457-465.
- [17] 李伟, 印莉萍. 基因组学相关概念及其研究进展 [J]. 生物学通报, 2000, 35(11): 1-3.
Li W, Yin L P. Related concepts of genomics and its research progress [J]. Bull Biol, 2000, 35(11): 1-3.
- [18] 黄闰月, 黄清春, 沈鹰, 等. 利用基因芯片技术探讨类风湿关节炎证候基因组学的建立 [J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(10): 2107-2108.
Huang R Y, Huang Q C, Shen Y, et al. Use gene chip technology to investigate the establishment of “traditional Chinese medicine syndrome genomics” of rheumatoid arthritis [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2007, 25(10): 2107-2108.
- [19] 朱光昭. *CYP3A4* 基因多态性与雷公藤治疗类风湿关节炎疗效系统评价及相关性研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
Zhu G Z. Systematic evaluation and correlation between *CYP3A4* gene polymorphism and *tripterygium wilfordii* in the treatment of rheumatoid arthritis [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2020.
- [20] 许博, 马俊福, 郑福增, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨四妙消痹汤治疗类风湿关节炎的作用机制 [J]. 中医学报, 2022, 37(11): 2426-2433.
Xu B, Ma J F, Zheng F Z, et al. Mechanism of Simiao xiaobi Decoction in treatment of rheumatoid arthritis based on network pharmacology and molecular docking technology [J]. Acta Chin Med, 2022, 37(11): 2426-2433.
- [21] 祝盼盼, 戚明珠, 杨京航, 等. 基于网络药理学和实验验证探讨山豆根治疗类风湿性关节炎的作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(19): 5327-5335.
Zhu P P, Qi M Z, Yang J H, et al. Anti-rheumatoid arthritis mechanism of *Sophorae Tonkinensis Radix* et Rhizoma based on network pharmacology and experimental verification [J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(19): 5327-5335.
- [22] Chen T F, Li S H, Lian D Y, et al. Integrated network pharmacology and experimental approach to investigate the protective effect of Jin gu Lian Capsule on rheumatoid arthritis by inhibiting inflammation via IL-17/NF- κ B pathway [J]. Drug Des Devel Ther, 2023, 17: 3723-3748.
- [23] 谢丽华, 樊星, 李泽君, 等. 转录组学技术在中药肝毒性研究中的应用 [J]. 中草药, 2015, 46(10): 1536-1541.
Xie L H, Fan X, Li Z J, et al. Application of transcriptomic technologies in hepatotoxicity induced by Chinese materia Medica [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2015, 46(10): 1536-1541.
- [24] 孙文婷. 坤痹消方治疗类风湿关节炎的药效学及作用机制研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2024.

- Sun W T. Research on Pharmacodynamics and mechanism of Kunbixiao formula in treatment of rheumatoid arthritis [D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences, 2024.
- [25] 张昕卓, 陶雪莹, 黄凤玉, 等. 基于转录组学探索瘀血痹片治疗类风湿关节炎滑膜炎的作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(6): 1446-1454.
- Zhang X Z, Tao X Y, Huang F Y, et al. Mechanism of Yuxuebi Tablets in treating synovial inflammation in rheumatoid arthritis based on transcriptomics [J]. China J Chin Mater Med, 2024, 49(6): 1446-1454.
- [26] 王灵锐. 基于转录组学探讨雪莲注射液通过抑制树突状细胞成熟治疗类风湿关节炎的作用机制 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2023.
- Wang L R. Transcriptomics-based study on the mechanism of action of *Saussurea involucreata* injection in the treatment of rheumatoid arthritis by inhibiting the maturation of dendritic cells [D]. Urumqi: Xinjiang Medical University, 2023.
- [27] 李聪翀, 张彦琼, 李玮婕, 等. 从 VEGF/VEGFR2/PI3K/Akt 信号轴所介导的血管新生调控网络探索白虎加桂枝汤干预类风湿关节炎热证的作用及其机制 [J]. 药理学学报, 2022, 57(4): 1044-1053.
- Li C C, Zhang Y Q, Li W J, et al. Exploring the effect and mechanism of Baihu-Guizhi Decoction on rheumatoid arthritis with hot syndrome from the angiogenesis regulatory network mediated by VEGF/VEGFR2/PI3K/Akt signaling pathway [J]. Acta Pharm Sin, 2022, 57(4): 1044-1053.
- [28] Bao Y, Hu S N, Song Z J, et al. Chinese medicine Di-long (*Pheretima vulgaris*) and its active fraction exhibit anti-rheumatoid arthritis effects by inhibiting CXCL10/CXCR3 chemotaxis in synovium [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 332: 118286.
- [29] Xu Z Z, Hou J Y, Li J, et al. Study on the mechanism of *Lonicerae japonicae* caulis in the treatment of rheumatoid arthritis based on transcriptomics and energy metabolomics [J]. Biomed Chromatogr, 2025, 39(9): e70175.
- [30] Aizat W M, Hassan M. *Proteomics in systems biology* [M]. Cham: Springer International Publishing, 2018: 31-49.
- [31] Cui M, Cheng C, Zhang L J. High-throughput proteomics: A methodological mini-review [J]. Lab Invest, 2022, 102(11): 1170-1181.
- [32] Pusch W, Flocco M T, Leung S M, et al. Mass spectrometry-based clinical proteomics [J]. Pharmacogenomics, 2003, 4(4): 463-476.
- [33] 吴玉寒. 基于定量蛋白质组学的类风湿性关节炎预后不良指标筛选及预测模型建立的研究 [D]. 宁波: 宁波大学, 2021.
- Wu Y H. Study on screening of adverse prognostic indexes and predictive model of rheumatoid arthritis based on quantitative proteomics [D]. Ningbo: Ningbo University, 2021.
- [34] 徐燕萍. 肾虚型类风湿关节炎的血清生物标志物研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
- Xu Y P. The study of serological biomarkers of rheumatoid arthritis with kidney deficiency [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2021.
- [35] 褚赞波. 定量蛋白质组学在筛选类风湿性关节炎血清生物标志物中的研究 [D]. 宁波: 宁波大学, 2020.
- Chu Z B. Study of quantitative proteomics in screening serum biomarkers of rheumatoid arthritis [D]. Ningbo: Ningbo University, 2020.
- [36] 郑雯. 南方红豆杉和银杏叶响应紫外辐射及土牛膝治疗大鼠关节炎的蛋白质组学研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2016.
- Zheng W. Responses of *Taxus chinensis* and *Ginkgo biloba* leaves under UV radiation and proteomic analysis of rheumatoid arthritis in Rats by *Achyranthes aspera* [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2016.
- [37] 姚鹏飞, 韩彦琪, 张祥麟, 等. 基于串联质谱标签定量蛋白质组学的痹祺胶囊治疗类风湿性关节炎的作用机制 [J]. 中草药, 2023, 54(23): 7638-7647.
- Yao P F, Han Y Q, Zhang X L, et al. Mechanism of Biqi Capsule in treatment of rheumatoid arthritis based on tandem mass tags quantitative proteomics [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(23): 7638-7647.
- [38] 董琳琳, 石璐, 苗丰, 等. 基于串联质谱标签定量蛋白质组学技术的苟甘附子汤治疗类风湿关节炎作用机制研究 [J]. 中南药学, 2021, 19(3): 402-412.
- Dong L L, Shi L, Miao F, et al. Mechanism of Shaogan Fuzi Decoction for rheumatoid arthritis based on TMT quantitative proteomics technology [J]. Cent South Pharm, 2021, 19(3): 402-412.
- [39] Chen J F, Zhang A, Nie A Z, et al. Multi-omics analysis to reveal the synergistic mechanism underlying the multiple ingredients of *Stephania tetrandra* extract on rheumatoid arthritis through the PI3K/Akt signaling pathway [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1447283.
- [40] 蔡义思, 李佳钰, 陆麒麟, 等. 基于定量蛋白质组学研究当归拈痛汤对风湿热痹佐剂性关节炎大鼠的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(13): 62-70.
- Cai Y S, Li J Y, Lu Q J, et al. Mechanism of Danggui Niantongtang on adjuvant arthritis rats with wind-dampness-heat arthralgia based on quantitative proteomics

- [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2022, 28(13): 62-70.
- [41] Liu X C, Liu X, Wang H, et al. Quantitative proteomic analysis of circulating exosomes reveals the mechanism by which triptolide protects against collagen-induced arthritis [J]. Immun Inflamm Dis, 2024, 12(6): e1322.
- [42] Zeng L T, Yu G P, Yang K L, et al. Exploring the mechanism of Celastrol in the treatment of rheumatoid arthritis based on systems pharmacology and multi-omics [J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 1604.
- [43] Xiao T, Cheng X Y, Zhi Y, et al. Ameliorative effect of *Alangium chinense* (Lour.) Harms on rheumatoid arthritis by reducing autophagy with targeting regulate JAK3-STAT3 and COX-2 pathways [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 319(Pt 1): 117133.
- [44] Ramautar R, Berger R, van der Greef J, et al. Human metabolomics: Strategies to understand biology [J]. Curr Opin Chem Biol, 2013, 17(5): 841-846.
- [45] 吴泓. 基于血浆代谢组学探索 RA 及 RA-ILD 的生物标志物的研究 [D]. 遵义: 遵义医科大学, 2023.
Wu H. Study on biomarkers of RA and RA-ILD based on plasma metabolomics [D]. Zunyi: Zunyi Medcial University, 2023.
- [46] 李蒋凤. 痹症宁方抗风寒湿痹型类风湿关节炎的药效物质基础及组方规律研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2023.
Li J F. Study on RA pharmacodynamic substance basis and prescription rule of Binzhining Decotion against wind-cold-dampness type rheumatoid arthritis [D]. Wuhan: Hubei University of Chinese Medicine, 2023.
- [47] 陈殊, 石宜宜, 顾子娴, 等. 基于代谢组学与琥珀酸/血管内皮生长因子信号通路的雷公藤根制增效机制研究 [J]. 中草药, 2023, 54(12): 3851-3864.
Chen S, Shi X Y, Gu Z X, et al. Enhancing efficacy mechanism of roasted *Tripterygium wilfordii* based on metabolomics and succinate/VEGF signal pathway [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(12): 3851-3864.
- [48] 高禹涵, 陈海娟, 马永贵, 等. 基于肠道菌群及代谢组学探讨藏药十味乳香胶囊对类风湿性关节炎大鼠的治疗及其作用机制 [J]. 药学报, 2024, 59(12): 3304-3314.
Gao Y H, Chen H J, Ma Y G, et al. Therapeutic effect and mechanism of Shiwei-Ruxiang-Capsule on rheumatoid arthritis based on intestinal flora and metabolomics [J]. Acta Pharm Sin, 2024, 59(12): 3304-3314.
- [49] 高雅, 额尼日勒, 廖翠平, 等. 基于非靶向代谢组学探究草乌不同炮制品抗类风湿性关节炎的机制 [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(5): 2456-2463.
Gao Y, E N, Liao C P, et al. Exploration on the mechanism of different processed products of *Aconitum kusnezoffii* Reichb in the treatment of rheumatoid arthritis based on non-targeted metabolomics [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2024, 39(5): 2456-2463.
- [50] 姚璞. 基于网络药理学和代谢组学的昆明山海棠对类风湿关节炎治疗机制的初步探究及制剂改进 [D]. 重庆: 重庆理工大学, 2024.
Yao P. Integrated network pharmacology and metabolomics to explore the mechanism of *Tripterygium hypoglaucum* (Levl.) Hutch for the treatment of rheumatoid arthritis and formulation improvement [D]. Chongqing: Chongqing University of Technology, 2024.
- [51] 韩彦琪, 姚鹏飞, 卜睿臻, 等. 基于代谢组学的痹祺胶囊治疗类风湿性关节炎作用机制研究 [J]. 中草药, 2023, 54(23): 7662-7672.
Han Y Q, Yao P F, Bu R Z, et al. Mechanism of Biqu Capsules against rheumatoid arthritis based on metabolomics [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(23): 7662-7672.
- [52] 赵灵灵, 周政, 贾文瑞, 等. 基于代谢组学探讨金藤清痹颗粒治疗类风湿关节炎的作用机制 [J]. 中医药信息, 2023, 40(9): 16-22.
Zhao L L, Zhou Z, Jia W R, et al. Action mechanism of Jinteng Qingbi Granule in treatment of RA based on metabonomics [J]. Inf Tradit Chin Med, 2023, 40(9): 16-22.
- [53] 童颖, 许杨鼎, 何江, 等. 基于代谢组学和肠道菌群探讨栀子改善类风湿关节炎的作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(13): 3602-3611.
Tong Y, Xu Y D, He J, et al. Mechanism of *Gardeniae Fructus* in ameliorating rheumatoid arthritis based on metabolomics and intestinal microbiota [J]. China J Chin Mater Med, 2023, 48(13): 3602-3611.
- [54] Liu L, Li T P, Dong H, et al. High-throughput metabolomics integrated network pharmacology reveals the underlying mechanism of *Paeoniae Radix alba* treating rheumatoid arthritis [J]. Molecules, 2022, 27(20): 7014.
- [55] Thomas S, Izard J, Walsh E, et al. The host microbiome regulates and maintains human health: A primer and perspective for non-microbiologists [J]. Cancer Res, 2017, 77(8): 1783-1812.
- [56] Aron-Wisnewsky J, Warmbrunn M V, Nieuwdorp M, et al. Metabolism and metabolic disorders and the microbiome: The intestinal microbiota associated with obesity, lipid metabolism, and metabolic health-pathophysiology and therapeutic strategies [J]. Gastroenterology, 2021, 160(2): 573-599.
- [57] 李景南, 徐甜. 从肠道微生态探讨中药作用机制新模式 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2023, 31(12): 915-

- 919.
- Li J N, Xu T. To explore the new mode of action mechanism of traditional Chinese medicine from intestinal microecology [J]. Chin J Integr Tradit West Med Dig, 2023, 31(12): 915-919.
- [58] 陈庆娜, 刘彦洁, 李良霄, 等. 类风湿关节炎合并肺间质性病变患者肠道菌群特征及影响因素分析 [J]. 中国免疫学杂志, 2024, 40(11): 2361-2367, 2372.
- Chen Q N, Liu Y J, Li L X, et al. Analysis of intestinal flora characteristics and influencing factors in patients with rheumatoid arthritis complicated with interstitial lung disease [J]. Chin J Immunol, 2024, 40(11): 2361-2367, 2372.
- [59] Ma Y M, Wei X H, Peng J H, et al. *Ephedra sinica* polysaccharide regulate the anti-inflammatory immunity of intestinal microecology and bacterial metabolites in rheumatoid arthritis [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1414675.
- [60] 秦之焱, 谭国耀, 江诗琴, 等. 雷公藤多苷片对类风湿关节炎大鼠肠道菌群的影响 [J]. 中国药师, 2022, 25(5): 789-794.
- Qin Z Y, Tan G Y, Jiang S Q, et al. Effects of Tripterygium Glycosides Tablets on gut microbiota in rats with rheumatoid arthritis [J]. China Pharm, 2022, 25(5): 789-794.
- [61] 姜冀, 方海川, 金晓畅, 等. 白藜芦醇通过重塑肠道菌群改善类风湿性关节炎的作用机制研究 [J]. 新中医, 2022, 54(1): 8-14.
- Jiang J, Fang H C, Jin X C, et al. Mechanism of resveratrol improving rheumatoid arthritis by remodeling intestinal flora [J]. New Chin Med, 2022, 54(1): 8-14.
- [62] 童孝宇, 高霞, 王佳佳, 等. 七味通痹口服液对类风湿性关节炎模型大鼠肠道菌群的调节作用 [J]. 中成药, 2024, 46(3): 1002-1008.
- Tong X Y, Gao X, Wang J J, et al. Regulation of Qiwei Tongbi oral liquid on intestinal flora of rheumatoid arthritis model rats [J]. Chin Tradit Pat Med, 2024, 46(3): 1002-1008.
- [63] 王志衡, 高杨, 林聘, 等. 止痉散调控肠道菌群治疗类风湿关节炎作用及安全性评价研究 [J]. 云南中医中药杂志, 2023, 44(5): 84-93.
- Wang Z H, Gao Y, Lin D, et al. Study on the effect and safety evaluation of antispasmodic powder on regulating intestinal flora in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. Yunnan J Tradit Chin Med Mater Med, 2023, 44(5): 84-93.
- [64] 梁露莹, 林鸿鑫, 蔡义思, 等. 基于 16S rDNA 测序研究当归拈痛汤对风湿热痹佐剂性关节炎大鼠肠道菌群的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(9): 18-27.
- Liang L Y, Lin H X, Cai Y S, et al. Effect of Danggui Niantongtang on intestinal flora in adjuvant-induced arthritis rats of wind-dampness-heat arthralgia: Based on 16S rDNA sequencing [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2023, 29(9): 18-27.
- [65] Dong Y, Wang Y, Zhang F, et al. Polysaccharides from *Gaultheria leucocarpa* var. *Yunnanensis* (DBZP) alleviates rheumatoid arthritis through ameliorating gut microbiota [J]. Int J Biol Macromol, 2024, 281(Pt 2): 136250.
- [66] Zhao L M, Zheng K, Wan X L, et al. Chinese traditional medicine DZGP beneficially affects gut microbiome, serum metabolites and recovery from rheumatoid arthritis through mediating NF- κ B signaling pathway [J]. Heliyon, 2024, 10(13): e33706.
- [67] 舒海洋. 尪痹胶囊抑制类风湿关节炎关节破坏的作用机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2021.
- Shu H Y. Study on the mechanism of Wang-bi Capsule in inhibiting joint destruction of rats with collagen-induced arthritis [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2021.
- [68] 王一婕. 风湿宁胶囊治疗类风湿性关节炎的转录组测序研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- Wang Y J. study of FSN treatment of rheumatoid arthritis based on transcriptome technique [D]. Chengdu: Chengdu University of TCM, 2017.
- [69] 代二琴. 雷公藤红素作用 RA-FLS 的组学联合分析 [D]. 信阳: 信阳师范学院, 2021.
- Dai E Q. Combined omics analysis of the effect of tripterine on RA-FLS [D]. Xinyang: Xinyang Normal University, 2021.
- [70] Song X Q, Dai E Q, Zhang Y, et al. Potential mechanisms of action of celastrol against rheumatoid arthritis: Transcriptomic and proteomic analysis [J]. PLoS One, 2020, 15(7): e0233814.
- [71] 万盈盈. 基于多组学研究金藤清痹颗粒治疗类风湿关节炎的作用机制 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2023.
- Wan Y Y. The mechanism study of Jinteng Qingbi Granules in the treatment of rheumatoid arthritis based on multi-omics [D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences, 2023.
- [72] Zhang F Y, Xia C M, Yang G, et al. Multiomics analysis of human serum and animal experiments reveals the protective mechanism of Qingre Huoxue Decoction against rheumatoid arthritis [J]. Front Immunol, 2025, 16: 1526110.
- [73] Wang Y M, Zhang F F, Li X K, et al. Integrated multi-omics techniques and network pharmacology analysis to

- explore the material basis and mechanism of Simiao Pill in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. ACS Omega, 2023, 8(12): 11138-11150.
- [74] 马艳苗, 郝佳, 刘明燃, 等. 风湿宁粪菌移植干预类风湿关节炎的多组学比较研究 [J]. 药学学报, 2023, 58(7): 1931-1939.
- Ma Y M, Hao J, Liu M R, et al. A multiomics comparative study on the intervention of fecal microbiota transplants of Fengshining on rheumatoid arthritis [J]. Acta Pharm Sin, 2023, 58(7): 1931-1939.
- [75] 曾真. 基于“质-效”关联的翼首草质量标志物辨识研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2024.
- Zeng Z. Study on identification of *Pterocephalus hookeri* quality control markers based on “quality-effect” correlation [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2024.
- [76] 李兆东. 万通筋骨片对类风湿关节炎的抗炎机制研究及 16S rDNA 高通量测序和代谢组学分析 [D]. 长春: 吉林大学, 2021.
- Li Z D. The anti-inflammatory mechanisms of Wantong Jinju Tablet against rheumatoid arthritis as well as the 16S rDNA high-throughput sequencing and metabolomics analysis [D]. Changchun: Jilin University, 2021.
- [77] Liu J, Li B C, Zhou X H, et al. Uncovering the mechanisms of Zhubi Decoction against rheumatoid arthritis through an integrated study of network pharmacology, metabolomics, and intestinal flora [J]. J Ethnopharmacol, 2025, 336: 118736.
- [78] Cheng X X, Pi Z F, Zheng Z, et al. Combined 16S rRNA gene sequencing and metabolomics to investigate the protective effects of Wu-Tou decoction on rheumatoid arthritis in rats [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2022, 1199: 123249.
- [79] Liu J, Zhang D D, Zhou Y C, et al. Fuzi alleviates cold-related rheumatoid arthritis via regulating gut microbiota and microbial bile acid metabolism [J]. Chin Med, 2025, 20(1): 64.
- [80] He Y, Cheng B, Guo B J, et al. Metabonomics and 16S rRNA gene sequencing to study the therapeutic mechanism of Danggui Sini Decoction on collagen-induced rheumatoid arthritis rats with Cold Bi syndrome [J]. J Pharm Biomed Anal, 2023, 222: 115109.

[责任编辑 孙英杰]