

中药通过调节肠道菌群治疗类风湿关节炎的研究进展

叶敏¹, 万军¹, 王李俊¹, 章黎明², 刘志强^{1*}

1. 江西中医药高等专科学校, 江西 抚州 344000

2. 江西省抚州市临川区中医院, 江西 抚州 344000

摘要: 类风湿关节炎是一种慢性、致残性且长期性的自身免疫性疾病。肠道菌群可影响类风湿关节炎的发生与发展。目前, 临床上中药治疗类风湿关节炎具有增效减毒、疗效可靠的优势。通过总结单味中药及中药复方调节肠道菌群治疗类风湿关节炎的研究, 将中药、肠道菌群和类风湿关节炎三者关联起来, 以期寻找新的突破口, 为临床治疗类风湿关节炎提供新思路。

关键词: 类风湿关节炎; 肠道菌群; 中药; 单味中药; 中药复方

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)22-7279-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.22.032

Research progress of traditional Chinese medicine in treating rheumatoid arthritis by regulating intestinal flora

YE Min¹, WAN Jun¹, WANG Li-jun¹, ZHANG Li-ming², LIU Zhi-qiang¹

1. Jiangxi College of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 344000, China

2. Jiangxi Province Fuzhou City Linchuan District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 344000, China

Abstract: Rheumatoid arthritis is a chronic, disabling and longterm autoimmune disease. Intestinal flora can affect the occurrence and development of rheumatoid arthritis. At present, traditional Chinese medicine in the treatment of rheumatoid arthritis has the advantages of increasing efficacy, reducing toxicity, and reliable efficacy. By summarizing the studies on the regulation of intestinal microflora by single Chinese medicine and compound preparations of Chinese medicine in the treatment of rheumatoid arthritis, and associate Chinese medicine, intestinal flora and rheumatoid arthritis, in order to find a new breakthrough and provide new ideas for clinical treatment of rheumatoid arthritis.

Key words: rheumatoid arthritis; intestinal flora; traditional Chinese medicine; single herbs; traditional Chinese medicine compound

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种以炎性滑膜炎为主的慢性系统性疾病^[1], 主要表现为手、足小关节的多关节、对称性关节炎, 严重者会引起软骨损伤和关节破坏, 进而导致关节畸形甚至功能丧失, 具有较强的致残性^[2]。然而, 目前该病的病因尚未明确, 学者普遍认为 RA 的发生是由遗传、环境与免疫系统相互作用的结果。肠道菌群是影响人体生理机能的重要环境因子, 主要是由肠道上皮细胞、大量固有菌群及肠道局部黏膜系统组成的一个极其复杂且新陈代谢活跃的微生态系统, 对人类健康和疾病有重要的影响^[3]。研究表

明, 肠道菌群紊乱与 RA 的发生和发展密切相关。肠道菌群紊乱会影响细胞的分化从而破坏辅助 T 型 17 细胞 (T helper cell 17, Th17) /调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 平衡、与人类白细胞抗原相互作用等从而导致 RA^[4]。临床上治疗 RA 主要以非甾体抗炎药、抗风湿药、糖皮质激素、免疫调节剂等为主^[5]。然而, 这些药物长期使用会导致严重的不良反应如胃肠道不适、致心血管病风险、肝肾功能损伤等^[6]。因此, 寻找具有低毒性、安全有效的方法来治疗 RA 是临床上迫切需要解决的问题。中医药是我国的瑰宝, 已经广泛应用于

收稿日期: 2022-07-13

基金项目: 江西省抚州市指导性科技计划项目 (抚科计字[2021]7 号、第 12 号)

作者简介: 叶敏 (1980—), 女, 江西临川人, 硕士, 讲师, 主管技师, 主要从事免疫与病原微生物学、微生物检验方向研究。

Tel: (0794)8230086 E-mail: luxes98@126.com

*通信作者: 刘志强 (1978—), 男, 江西临川人, 硕士, 主要从事统计学研究。Tel: (0794)8228608 E-mail: jxzs11@126.com

疾病的预防与治疗,在高血压、糖尿病、恶性肿瘤、心脑血管病等慢性疾病的临床实践中具有安全有效的特点^[7],中医药治疗 RA 也具有较大的优势。RA 是现代医学中的病名,在古代中医文献中并无记载。根据其发病的临床表现,现代中医学认为其属于“痹证”范畴。RA 有多种不同的中医证型,其中实证以湿热和寒湿痹阻多见,虚证则以肝肾亏虚和肾气虚寒多见^[8]。其病因病机可总结为正虚、邪侵和痰瘀 3 个方面^[9-11]。肠道菌群数量约占人体微生物群落的 70%^[12],可维持肠道黏膜屏障结构完整性^[13],其变化有可能会诱导 RA 产生^[14]。研究显示有害微生物打破肠道菌群稳态,进而增加 RA 发生的机率^[15];厚壁菌门和变形菌门细菌病原体会编码和自身抗原同源性高的肽段,从而导致自身免疫的发生^[16-17];肠道菌群可以通过对炎症介质的调节影响 RA 的发生^[18]。日本和美国 RA 患者肠道菌群出现粪便普雷沃菌 *Prevotella disiens* 的增多及拟杆菌属 *Bacteroides* 的减少^[19],且粪便普雷沃菌可能通过介导 Th17 细胞的炎症反应影响 RA^[20]。在中国 RA 患者中表现为明显的肠道菌群紊乱,具体表现为微生物的丰度和多样性降低,如唾液乳杆菌 *Lactobacillus salivarius* 的增多与嗜血杆菌 *Haemophilus*、乳杆菌属 *Lactobacillus*、大肠志贺氏杆菌 *Escherichia shigella* 等的减少^[21-23]。当肠道屏障功能受损,则可能诱发 RA。有些菌种可增加肠道通透性,同时降低 Tj 蛋白表达,并且影响肠上皮中细胞因子 IL-17A 的产生进而参与 RA 的发病,如产气菌,而梭状芽胞杆菌 *Clostridium bolteae* 等产丁酸盐的微生物可以促进肠道上皮细胞增生和黏蛋白合成以维持肠道屏障完整性^[24-26]。

整体观念是中医学的理论观点,正常肠道微生物结构、种类及数量的稳定即为人体的正气,而病原微生物、外来的抗体物质和免疫失调产生的抗体物质则为邪气^[27]。因此微生态的平衡与否决定着是否发病,因而相应的治疗策略应为调节菌群结构,使菌群发挥生物拮抗作用而达到祛除致病菌的目的,而这恰恰与中医学的“扶正理论”不谋而合^[28]。中药与肠道菌群是一个双向调节过程^[29]。口服中药进入肠道内会与大量的肠道菌群发生相互作用。中药的很多成分在肠道菌群的代谢作用下被吸收,从而发挥药理作用,而中药的有毒成分则可以被肠道菌群转换和代谢;与此同时中药能够保护胃肠道黏膜屏障功能,促进益生菌的繁殖、抑制有害菌的生长^[30]。

近年来,研究表明多种中药复方均有调节肠道菌群的作用。补益类中药对有益菌群有较强的促增殖作用^[31],清热类药物可以缓解 RA 的症状^[32]。清热活血方可以调节湿热型 RA 患者肠道菌群的结构,增加物种丰度,治疗后 RA 患者菌群组成更接近正常人^[33]。目前临床上治疗 RA 的主要宗旨是减轻症状,提高生活质量。中医药治疗可以达到培补肝肾、健脾通络、濡养筋脉和坚固骨骼的目的,进而有效缓解 RA 症状^[34]。因此中药在 RA 中的治疗占据着举足轻重的地位。本文主要对单味中药及复方制剂通过调节肠道菌群治疗 RA 的研究进展进行综述,旨在为 RA 的防治提供理论参考。

1 单味中药及活性成分

近年来,在 RA 药物市场中,中药所占份额逐渐升高^[35]。研究发现此类中药中部分药物,对肠道菌群具有一定的作用,通过调节肠道菌群治疗 RA 的单味中药汇总见表 1。

表 1 单味中药及其活性成分通过肠道菌群治疗 RA
Table 1 Single Chinese medicine and active ingredients in treatment of RA by gut microbiota

中药	活性成分	药理作用
白芍	白芍总苷	抗炎、免疫抑制
淫羊藿	淫羊藿苷	抑制炎症因子分泌
雷公藤	雷公藤多苷、雷公藤内酯醇	抗炎、免疫抑制
大黄	白藜芦醇	抗炎
资木瓜	资木瓜总苷	抑制炎症免疫反应

1.1 白芍 *Cynanchum otophyllum* Schneid.

白芍具有较强的抗炎和免疫抑制作用,是治疗 RA 的有效药物之一,白芍有效成分白芍总苷可能诱导自身免疫耐受并抑制炎症反应,对 RA 患者有明显的疗效,可以降低类风湿因子、C 反应蛋白水平及红细胞沉降率,减轻炎症反应,改善患者临床症状与体征,同时不同剂量(948、474、158 mg/kg)白芍总苷影响菌群和菌群代谢功能,高剂量(948 mg/kg)白芍总苷能显著升高免疫系统相关的菌群功能,却显著降低免疫系统疾病相关的菌群功能,说明白芍总苷可能诱导自身免疫耐受并抑制炎症反应;而经过白芍总苷干预后,粪球菌属 *Coprococcus* 的相对丰度升高,此菌属对关节炎、自身免疫性疾病、炎症性疾病具有一定影响^[36-38]。以上研究表明,白芍发挥治疗 RA 的作用,可能与其影响肠道菌群,进而通过肠道菌群的变化调节免

疫、抑制炎症反应。

1.2 淫羊藿 *Epimedium brevicornu Maxim.*

淫羊藿的主要有效成分为淫羊藿苷，其能够抑制炎症因子分泌，促进炎症细胞凋亡。淫羊藿苷被肠道菌群代谢为淫羊藿次苷 II。研究表明，生品淫羊藿能够抑制生理状态下菌群多样性，下调热证肠道菌群的多样性，增加拟杆菌门丰度，下调厚壁菌门丰度；同向调节寒证肠道菌群的多样性，增加变形菌门的丰度；而厚壁菌门与拟杆菌门对维持机体健康具有重要意义，能够抑制热证模型细胞获取能量，降低细胞能量储存，进而表明，淫羊藿有可能通过调节肠道菌群，进而维护机体健康，达到治疗 RA 的作用^[39-40]。

1.3 雷公藤 *Tripterygium wilfordii Hook. f.*

雷公藤被认为是目前治疗 RA 的最佳中药，具有多途径、多靶点、多环节的特点，其有效成分包括雷公藤多苷、雷公藤内酯醇，研究发现雷公藤能够加快恢复肠道菌群的紊乱，提高肠道菌群的多样性，增加硬壁菌门丰度，降低拟杆菌门丰度。雷公藤可能通过恢复肠道菌群的多样性，进而达到治疗 RA 的作用^[41-42]。研究发现雷公藤内酯醇通过磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) 通路治疗 RA 的机制^[43]，通过上调 PTEN 蛋白表达抑制 PI3K/Akt 通路活化，降低活性，Akt 磷酸化减弱，从而影响下游蛋白如血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)^[44]的翻译。

1.4 药用大黄 *Rheum officinale Baill.*

大黄中含有的白藜芦醇是一种多酚类二苯乙烯类化合物^[45]。白藜芦醇在预防与炎症相关的慢性疾病中发挥重要作用，可以抑制 T 细胞活化并减少细胞因子的产生。白藜芦醇可以重塑肠道菌群调节机体免疫，而 Tregs 的免疫作用可以降低小鼠破骨细胞的分化与活性。因此，推测其预防自身免疫性疾病的进展可能是通过重塑肠道菌群、调节 Tregs 免疫功能实现的^[46]。

1.5 资木瓜 *Chaenomeles speciosa (Sweet) Nakai*

资木瓜 (皱皮木瓜) 中含有资木瓜总苷，具有炎症抑制作用^[47]，研究表明资木瓜总苷能够有效增加 STA 模型小鼠肠道菌群丰度，改善肠道微生态，降低炎症因子水平，缓解 RA 小鼠关节炎症状^[48]。

2 中药复方

世界中医药联合会在 2019 年发布了国际中医

临床实践指南，其中规范了 RA 的中医临床诊断与治疗^[2]。风湿痹阻旨在祛风除湿、通络止痛，可用羌活胜湿汤；寒湿痹阻旨在温经散寒、祛湿通络，可用乌头汤；湿热痹阻重在清热除湿、活血通络，推荐使用宣痹汤；痰瘀痹阻则需化痰通络、活血行瘀，可用双合汤；肝肾不足证旨在补益肝肾、蠲痹通络，可使用独活寄生汤等。现代方剂则有清热活血方主治湿热瘀阻证；健脾化湿通络方则可减轻 RA 患者关节疼痛、缓解晨僵；痹速清合剂和清络饮则可用于湿热痹阻证等。

2.1 黄芪桂枝五物汤

黄芪桂枝五物汤能通过多成分、多靶点及多通路的方法治疗 RA，其活性成分包括皂苷类、黄酮类、有机酸类、单萜苷类^[49-50]，具有抗炎、抑制肿瘤细胞增殖及促进其凋亡、骨关节保护等作用，可能通过 PI3K/Akt 通路治疗 RA。黄芪桂枝五物汤能抑制脱硫弧菌科、拟杆菌科的丰度，而这 2 个科的菌群与炎症密切相关，丰度越高，炎症越严重，研究表明，黄芪桂枝五物汤有可能通过抑制肠道内炎症相关的菌群，进而达到治疗 RA 的作用^[51]。

2.2 麻黄附子细辛汤

麻黄附子细辛汤的主要活性成分包括槲皮素、山柰酚、细辛素、草质素、木犀草素^[52-53]，具有抗炎镇痛、调节免疫的作用，治疗 RA 的有效率高，无严重不良反应，患者的依从性高，易于长期使用。另有研究表明，麻黄附子细辛汤能够增加肠道菌群的多样性，增加厚壁菌门、拟杆菌门和变形菌门的丰度，此类菌群主要参与代谢肠道内容物，产生短链脂肪酸，为肠道黏膜提供能量，增强免疫系统；由此推测麻黄附子细辛汤可能通过调节免疫相关的肠道菌群，增加其丰度，增强机体免疫功能，进而达到治疗 RA 的作用^[54-55]。

2.3 独活寄生汤

独活寄生汤的活性成分包括香豆素类、黄酮类、苷类、有机酸类^[56]，具有抗炎、镇痛、调节免疫的作用。临床上能够抑制 C 反应蛋白和白细胞介素-6 的表达，进而治疗 RA。另有研究表明，独活寄生汤能够影响厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、变形菌门，主要增加厚壁菌门的丰度，降低拟杆菌门的丰度，改善两者的比值，增加肠屏障保护功能菌，降低肠源性内毒素释放，减轻炎症。由此推测，独活寄生汤可能通过多种菌属的多样性，减轻炎症进而达到治疗 RA 的作用^[57-58]。

2.4 雷公藤多苷片

雷公藤多苷片的主要成分是雷公藤多苷,在对雷公藤多苷片的使用情况回顾分析中,发现该药主要用于类风湿性关节炎、风湿痹病的治疗,其日用量占比达到 9.39%。另有研究表明,雷公藤多苷片能够降低脱铁杆菌门、普雷沃菌属的丰度,而脱铁杆菌门主要引起肠道炎性细胞因子的过度表达,普雷沃菌属能激活细胞免疫反应;同时又能抑制含有较多致病菌的变形菌门,升高含有较多有益菌的厚壁菌门,尤其是厚壁菌门能够产生丁酸盐,进而增强肠道屏蔽功能,调节炎症和免疫反应;由此,可推测出雷公藤多苷片可能通过调节肠道菌群内多种与炎症相关的菌群,发挥

抗炎作用,进而达到治疗 RA 的作用^[59-60]。

2.5 其他疗法

临床研究发现桂龙风湿巴布剂可有效改善 RA 关节压痛、晨僵、肿胀等各项临床指标^[61];使用麻黄、桂枝、威灵仙等中药组成的外洗方,联合西药治疗可以有效改善风寒湿阻型 RA 患者临床症状,提升关节能力^[62];青风藤、细辛、威灵仙等制成的穴位贴联合常规药物治疗,能够抑制 RA 患者的炎症反应,改善关节功能^[63];中药熏蒸联合温针灸治疗 RA,可以明显缓解患者局部症状,降低类风湿因子、血沉剂 C 反应蛋白^[64]。

中药复方通过调节肠道菌群治疗 RA 见表 2。

表 2 中药复方通过调节肠道菌群治疗 RA

Table 2 Traditional Chinese medicine compound prescription in treatment of RA by gut microbiota

中药复方	组方	活性成分	药理作用
黄芪桂枝五物汤	黄芪、桂枝、芍药、生姜、大枣	皂苷类、黄酮类、有机酸类、单萜苷类	免疫调节、骨关节保护
麻黄附子细辛汤	麻黄、附子、细辛	槲皮素、山柰酚、细辛素、草质素、木犀草素	抗炎镇痛、调节免疫
独活寄生汤	独活、寄生、秦艽、防风、杜仲、牛膝、细辛、茯苓、当归、熟地、白芍、川芎、人参、茯苓、甘草	香豆素类、黄酮类、苷类、有机酸类	抗炎镇痛、调节免疫
雷公藤多苷片	—	雷公藤多苷	抗炎、免疫抑制

3 结语与展望

越来越多研究表明肠道菌群对机体健康的重要性,尤其是对机体免疫系统的影响,包括诱发与自身免疫疾病相关的 RA。近年来,RA 的病因病机仍在不断的被挖掘和发现,肠道菌群的影响逐渐被重视。研究发现 Th17 和滤泡辅助性 T 细胞等多种免疫细胞受肠道菌群的调节,促使 RA 的发生^[65]。中医药与肠道微生态的关系目前也是研究的热点,基于中医药的基础理论,由肠道菌群入手,寻找 RA 的新疗法是一个有希望且可行的策略。本文介绍了以调节肠道菌群治疗和缓解 RA 的单味中药和中药复方,其中单味中药包括白芍、淫羊藿、雷公藤、大黄、资木瓜,中药复方包括黄芪桂枝五物汤、麻黄附子细辛汤、独活寄生汤、雷公藤多苷片及其他洗剂、穴位贴敷、巴布剂等。中药通过调控细胞炎症因子分泌,抗炎因子水平或通过调控 PI3K/Akt 信号通路调整肠道微生态结构,增加肠道菌群丰度从而影响 RA 的发生发展。在 RA 的治疗中采用中医药直接干预,通过调整肠道微生态能够有效缓解炎

症症状、降低骨组织及细胞的损害程度,达到治疗和缓解 RA 的目的。因而利用中医药资源来研究 RA 治疗药物及治疗方式具有非常广阔的应用前景。

中医药临床用药疗效利用的是中药“多成分、多靶点、多途径”的药理学特征,临床上治疗 RA 的手段单一,疗程久,不良反应多,价格昂贵,而中药作为新的替代药来源,临床应用不良反应少且疗效显著,同时通过调控肠道菌群治疗和缓解 RA 是新兴的治疗思路 and 方向,不过目前对能够同时对肠道菌群及 RA 有影响的中药研究较少,证据不足,后续仍需要深入系统地研究肠道菌群影响 RA 的发生机制以及中医药与肠道菌群的相互作用机制,从而加速中医药在 RA 治疗和缓解中的临床应用进程。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Liu W W, Qian X, Ji W, *et al.* Effects and safety of Sinomenine in treatment of rheumatoid arthritis contrast to methotrexate: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Chung I Tsa Chih Ying Wen Pan*, 2016, 36(5): 564-577.

- [2] 姜泉. 国际中医临床实践指南 类风湿关节炎 (2019-10-11) [J]. 世界中医药, 2020, 15(20): 3160-3168.
- [3] Geller L T, Barzily-Rokni M, Danino T, *et al.* Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine [J]. *Science*, 2017, 357(6356): 1156-1160.
- [4] Maeda Y, Takeda K. Role of gut microbiota in rheumatoid arthritis [J]. *J Clin Med*, 2017, 6(6): E60.
- [5] 张晓攀, 李艳贞, 李珊珊, 等. 类风湿性关节炎治疗药物研究进展 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(10): 1906-1910.
- [6] 周莹莹, 刘宇灵, 林龙飞, 等. 青藤碱及其新剂型治疗类风湿性关节炎的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(24): 7709-7717.
- [7] 叶梅芳, 刘媛媛, 丘琴, 等. 民族药抗类风湿性关节炎作用机制的研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(6): 55-60.
- [8] 刘维, 李闯, 吴沅岷. 类风湿性关节炎中医证型地域性分布特征的文献研究 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(9): 3349-3352.
- [9] 万盈盈. 类风湿性关节炎不同中医证型与肠道菌群变化的相关性研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [10] 焦树德, 王伟钢. 尪痹病名及其证治规律的研究 [J]. 浙江中医药大学学报, 2009, 33(5): 681-685.
- [11] 孔祥民, 孙娜, 周晓妍, 等. 冯兴华教授中医治疗类风湿性关节炎学术思想概要 [J]. 风湿病与关节炎, 2018, 7(7): 42-44.
- [12] Theriot C M, Young V B. Interactions between the gastrointestinal microbiome and *Clostridium difficile* [J]. *Annu Rev Microbiol*, 2015, 69: 445-461.
- [13] 牛璐, 王跃飞, 赵鑫, 等. 中药调控肠道菌群代谢产物的研究进展 [J]. 天津中医药, 2021, 38(2): 254-260.
- [14] Canani R B, Costanzo M D, Leone L, *et al.* Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases [J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(12): 1519-1528.
- [15] Luo Y, Blackledge W C. Microbiome-based mechanisms hypothesized to initiate obesity-associated rheumatoid arthritis [J]. *Obes Rev*, 2018, 19(6): 786-797.
- [16] Horta-Baas G, Romero-Figueroa M D S, Montiel-Jarquín A J, *et al.* Intestinal dysbiosis and rheumatoid arthritis: A link between gut microbiota and the pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. *J Immunol Res*, 2017, 2017: 4835189.
- [17] Negi S, Singh H, Mukhopadhyay A. Gut bacterial peptides with autoimmunity potential as environmental trigger for late onset complex diseases: In-silico study [J]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0180518.
- [18] Vaghef-Mehrabany E, Alipour B, Homayouni-Rad A, *et al.* Probiotic supplementation improves inflammatory status in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Nutrition*, 2014, 30(4): 430-435.
- [19] Maeda Y, Kurakawa T, Umemoto E, *et al.* Dysbiosis contributes to arthritis development via activation of autoreactive T cells in the intestine [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(11): 2646-2661.
- [20] Pianta A, Arvikar S, Strle K, *et al.* Evidence of the immune relevance of *Prevotella copri*, a gut microbe, in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(5): 964-975.
- [21] Zhang X, Zhang D Y, Jia H J, *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.
- [22] 陈梦妮. 类风湿关节炎患者与健康人肠道菌群的比较研究 [D]. 遵义: 遵义医科大学, 2019.
- [23] 康海英, 吴君平, 张马军, 等. 类风湿关节炎患者肠道菌群的分布及其临床意义 [J]. 全科医学临床与教育, 2021, 19(4): 305-308.
- [24] Kim D, Yoo S A, Kim W U. Gut microbiota in autoimmunity: Potential for clinical applications [J]. *Arch Pharm Res*, 2016, 39(11): 1565-1576.
- [25] Tajik N, Frech M, Schulz O, *et al.* Targeting zonulin and intestinal epithelial barrier function to prevent onset of arthritis [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1995.
- [26] Khan M T, Duncan S H, Stams A J, *et al.* The gut anaerobe *Faecalibacterium prausnitzii* uses an extracellular electron shuttle to grow at oxic-anoxic interphases [J]. *ISME J*, 2012, 6(8): 1578-1585.
- [27] 王杰, 刘健, 黄旦, 等. 中医药改善类风湿关节炎骨破坏的研究进展 [J]. 风湿病与关节炎, 2021, 10(1): 63-65.
- [28] 任小军, 陈英. 中医药调节肠道微生态的机理探讨 [J]. 西部中医药, 2021, 34(11): 141-144.
- [29] 杨娅楠, 张芳, 吴崇明. 来源于五加科中药通过调节肠道菌群发挥药理作用的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(1): 308-316.
- [30] 张存艳, 袁明昊, 魏蔼玲, 等. 基于肠道菌群治疗疾病的中医药研究现状 [J]. 中药材, 2020, 43(10): 2594-2599.
- [31] 吴国琳, 余国友, 卢雯雯. 中药复方对肠道微生态的调节作用研究现状 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(18): 3534-3537.
- [32] 姚小华, 唐立, 林青, 等. 口炎清颗粒对小鼠肠道菌群失衡的调节作用 [J]. 中国微生态学杂志, 2012, 24(4): 324-326.
- [33] 曹晔文. 湿热型类风湿关节炎患者肠道微生态特点及清热活血法对其影响初探 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [34] 李庆生, 袁嘉丽, 陈文慧. 微生态失调与免疫功能紊乱属中医学“邪气”范畴 [J]. 中医药学刊, 2005, 23(2):

- 199-202.
- [35] 韩继红, 郝艳霞, 李素霞, 等. 中草药抗类风湿关节炎市场分析 [J]. 中国药业, 2012, 21(10): 8-9.
- [36] 汪娟, 王芳. 白芍总苷治疗自身免疫性疾病的研究进展 [J]. 医学综述, 2021, 27(22): 4481-4485.
- [37] 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.
- [38] 祝玉慧. 白芍治疗类风湿性关节炎的临床及实验研究进展 [J]. 实用医药杂志, 2005, 22(1): 75-76.
- [39] 徐文, 张亚萍, 张卫东, 等. 离体大鼠肠道菌群对淫羊藿苷的代谢研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2006, 8(6): 98-100.
- [40] 卢芳, 闫静思, 刘树民. 基于生理及寒热模型大鼠肠道菌群多样性变化的淫羊藿药性归属研究 [J]. 中草药, 2021, 52(13): 3954-3965.
- [41] 白雪, 付瑞嘉, 乐世俊, 等. 雷公藤治疗类风湿性关节炎研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(1): 265-275.
- [42] 吴昊, 于小红, 王焕君, 等. 雷公藤对右旋葡聚糖硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎小鼠肠道菌群的影响 [J]. 中草药, 2020, 51(2): 387-396.
- [43] Malemud C J. The PI3K/Akt/PTEN/mTOR pathway: A fruitful target for inducing cell death in rheumatoid arthritis? [J]. *Future Med Chem*, 2015, 7(9): 1137-1147.
- [44] 刘静, 燕丽君. 雷公藤内酯醇对类风湿性关节炎模型大鼠血管新生和 PTEN/PI3K/AKT 通路的影响 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2020, 46(6): 1227-1233.
- [45] Ghaiad H R, Nooh M M, El-Sawalhi M M, *et al.* Resveratrol promotes remyelination in cuprizone model of multiple sclerosis: Biochemical and histological study [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(5): 3219-3229.
- [46] 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.
- [47] 杨兴海, 吴杰, 郭莲军. 资木瓜皂苷对大鼠佐剂性关节炎的抗炎作用 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(11): 2833-2834.
- [48] 闫梦真. 通过肠道菌群变化研究资木瓜总苷对血清诱导性关节炎的治疗作用 [D]. 宜昌: 三峡大学, 2020.
- [49] 张颖, 关皎, 刘爽爽, 等. 黄芪桂枝五物汤的化学成分和药理作用研究进展 [J]. 吉林医药学院学报, 2018, 39(4): 295-298.
- [50] 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.
- [51] 吕章明. 黄芪桂枝五物汤防治紫杉醇致周围神经病变的物质基础及机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [52] 韩隆胤, 任晓杰, 王强, 等. 麻黄细辛附子汤治疗类风湿性关节炎作用机制的网络药理学分析 [J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(10): 1173-1181.
- [53] Liang X, Liu C S, Xia T, *et al.* Identification of active compounds of Mahuang Fuzi Xixin Decoction and their mechanisms of action by LC-MS/MS and network pharmacology [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 3812180.
- [54] 王燕. 麻黄细辛附子汤加味治疗类风湿性关节炎的临床效果 [J]. 内蒙古中医药, 2021, 40(9): 72-73.
- [55] 梁晓. 基于肠道菌群和网络药理学的麻黄附子细辛汤治疗阳虚变应性鼻炎的机制研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2020.
- [56] 白子兴, 董永丽, 蔡静怡, 等. 独活寄生汤干预腰椎间盘突出突出症的可视化“药靶蛋白模型”分析 [J]. 世界中医药, 2021, 16(18): 2657-2662.
- [57] 杨海艳. 独活寄生汤治疗类风湿性关节炎的临床研究进展 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2020.
- [58] 易南星, 米倚林, 许晓彤, 等. 加味独活寄生合剂缓解小鼠膝骨关节炎过程中肠道菌群的参与机制 [J]. 中国药理学通报, 2022, 38(4): 625-632.
- [59] 康冰亚, 李春晓, 董鹏永, 等. 雷公藤多苷片临床用药合理性分析 [J]. 中成药, 2021, 43(9): 2597-2599.
- [60] 秦之焱, 谭国耀, 江诗琴, 等. 雷公藤多苷片对类风湿性关节炎大鼠肠道菌群的影响 [J]. 中国药师, 2022, 25(5): 789-794.
- [61] 卢春颜, 邱建永, 洪笃云. 桂龙风湿巴布剂治疗类风湿性关节炎患者的临床效果 [J]. 中国药物经济学, 2021, 16(8): 41-43.
- [62] 余嫫颖. 中药外洗方对风寒湿阻型类风湿性关节炎的疗效观察 [J]. 中医临床研究, 2021, 13(13): 118-120.
- [63] 王瑜. 中药穴位贴敷对类风湿性关节炎患者关节功能及炎症反应的影响 [J]. 中医临床研究, 2021, 13(19): 40-42.
- [64] 潘星星, 金枝. 中药熏蒸联合温针灸治疗类风湿性关节炎的效果及对患者类风湿因子和血沉及 C 反应蛋白水平的影响 [J]. 当代医学, 2021, 27(5): 121-123.
- [65] Borody T J, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011, 9(2): 88-96.

[责任编辑 崔艳丽]