

单细胞转录组在中药治疗关节炎及其发病机制研究中的应用进展

孙江婷¹, 刘 鹏^{1,2}, 杨华杰^{1,2}, 邹 维¹, 廖曾睿¹, 欧雅诗¹, 易俊芳¹, 吕 尚^{1,2*}

1. 江西中医药大学, 江西 南昌 330004

2. 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心, 江西 南昌 330006

摘 要: 近年来关节炎的发病率稳步上升, 且其病理变化复杂。据调查显示, 关节炎是全球范围内致残率最高的疾病之一。然而, 目前在关节炎发病机制研究及治疗靶点的探索方面仍存在不足, 因此迫切需要新的方法来揭示关节炎的发病机制。单细胞转录组测序 (single-cell RNA sequencing, scRNA-seq) 技术不仅可用于构建关节组织的细胞图谱, 还可鉴定驱动疾病进展的关键细胞亚群及其分子靶点, 解析单细胞水平的基因表达异质性。目前, 大量研究将其应用到关节炎领域, 为关节炎的发病机制研究及治疗靶点的开发提供新途径。系统梳理了 scRNA-seq 的技术优势, 并探讨了该技术在关节炎发病机制及中药治疗研究中的应用前景和面临的挑战, 为深入探究关节炎的发病机制及相关中药新药开发提供参考。

关键词: 单细胞转录组测序; 中药; 发病机制; 类风湿性关节炎; 骨关节炎; 痛风性关节炎

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)16-6578-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.16.029

Advances in application of single-cell transcriptomics to studies of arthritis pathogenesis and treatment with traditional Chinese medicine

SUN Jiangting¹, LIU Peng^{1,2}, YANG Huajie^{1,2}, ZOU Wei¹, LIAO Zengrui¹, OU Yashi¹, YI Junfang¹, LYU Shang^{1,2}

1. Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. National Pharmaceutical Engineering Research Center for Solid Preparation in Chinese Herbal Medicine, Nanchang 330006, China

Abstract: The incidence of arthritis has steadily increased in recent years, accompanied by complex pathological changes. Arthritis is among the leading causes of disability worldwide. However, research on its pathogenesis and therapeutic targets remains insufficient, necessitating novel approaches to elucidate disease mechanisms. Single-cell RNA sequencing (scRNA-seq) enables not only the construction of cellular atlases of joint tissues but also the identification of key cell subpopulations and molecular targets driving disease progression, thereby resolving gene expression heterogeneity at the single-cell level. Increasingly applied in arthritis research, scRNA-seq offers new avenues for exploring pathogenesis and developing therapeutic targets. This review systematically summarizes the technical advantages of scRNA-seq, discusses its application prospects and challenges in arthritis pathogenesis and research on treatment with traditional Chinese medicine, and provides a reference for in-depth mechanistic studies and the development of novel Chinese herbal therapeutics.

Key words: single-cell RNA sequencing; traditional Chinese medicine; pathogenesis; rheumatoid arthritis; osteoarthritis; gouty arthritis

关节炎是一类以疼痛、肿胀及活动受限为特征的炎症性疾病, 严重时可导致关节功能丧失^[1]。目前, 关节炎发病机制的研究仍具有显著复杂性, 不仅疾病种类繁多, 且病程复杂漫长。中药热熨及针灸等传统治疗方法, 往往只能缓解症状, 难以从根

本上治愈疾病且部分疗法存在一定不良反应^[2-3]。基于上述问题, 深入探究关节炎的致病机制, 并制定改善炎症状况的治疗策略, 已成为研究的热点。相较于化学药物, 中药成分复杂, 具有多成分、多靶点、多途径的特点, 且在临床应用中显示出较好的

收稿日期: 2026-03-03

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82560758); 国家自然科学基金资助项目(82204590); 江西省自然科学基金资助项目(20252BAC240467, 20224BAB216099); 中国博士后科学基金第七十三批面上资助(2023M731439); 江西省2025年度研究生创新专项资金项目(YC2025-S210)

作者简介: 孙江婷, 硕士研究生, 研究方向为中药药效物质基础。E-mail: 18765762221@163.com

***通信作者:** 吕 尚, 教授, 博士生导师, 从事中药药效物质基础研究。E-mail: lupbao@163.com

安全性与耐受性^[4]。这种多维度调控的特性与关节炎复杂的发病机制及漫长的病程高度契合，并在治疗多种疾病方面得到系统评价及认可^[5-6]。然而，中药也因其复杂的药效机制，难以精准针对特定细胞及靶点发挥作用，导致干预前后基因的表达变化及对机体产生的整体作用尚不明确。因此，需要借助新的技术手段，更深入地揭示其潜在作用机制。

单细胞测序技术的出现实现了从细胞群体到单个细胞层面的研究转变。近年来该技术发展迅速，积累了大量的研究数据，已在肿瘤、自身免疫疾病、神经系统疾病及心血管系统等领域得到广泛应用^[7-10]。目前，单细胞转录组测序（single-cell RNA sequencing, scRNA-seq）作为高通量测序技术之一，已在深入探索关节炎发病机制及发现潜在治疗靶点中发挥着关键作用^[11-12]。然而，该技术在中药治疗关节炎作用靶点领域的研究尚处于初步阶段，研究进展相对缓慢，是今后值得开展研究的方向。鉴于此，本文将深入探讨 scRNA-seq 的技术优势，着重阐述该技术在关节炎疾病中的研究进展，并对其目前面临的关键问题和相应的解决方法展开讨论。为关节炎的机制探索、治疗及预防等方面的研究提供参考，同时为治疗关节炎相关中药的开发及 scRNA-seq 的发展提供新的视角。

1 scRNA-seq 概述

1.1 与批量转录组测序的对比分析

在单细胞技术出现之前，微阵列、批量 RNA 测序（bulk RNA-sequencing, bulk RNA-seq）和聚合酶链反应等基于扩增的技术，大多仅能对细胞群中

的 mRNA 转录本进行测量，在解析细胞异质性方面存在局限，阻碍了对疾病细胞与分子机制的全面理解^[13]。

从测序对象来看，bulk RNA-seq 是将组织中的细胞 RNA 混合后进行分析，难以精确捕捉细胞间的转录异质性^[14]，而 scRNA-seq 突破了 bulk RNA-seq 的“细胞平均化”局限，可以准确表征样本中每个细胞的转录本特征，尤其适用于肿瘤、免疫系统等复杂体内微环境的研究^[15]。从获取的数据分辨率来看，bulk RNA-seq 获得的是组织或整个细胞群的基因表达谱，忽略了细胞和细胞之间的个体差异；而 scRNA-seq 可以通过高通量测序和数据分析获得每个细胞的基因表达谱，提供单细胞层面的基因表达信息，从而更精确地解析细胞亚群及动态变化^[16]。

随着该技术的持续更新，以 10×Genomics、BD Rhapsody 等为代表的商业化平台相继出现，显著提升了测序的效率与准确性，同时降低了测序成本，为药物研发开辟了新的方向^[17]。目前，常用单细胞测序平台的比较分析见表 1，它们在单细胞捕获方式与 RNA 逆转录策略方面所用技术方法有所区别。

1.2 在研究关节炎疾病中的优势

近年来，关节炎患者数量不断增加并呈现年轻化趋势，给患者及其家庭和社会带来沉重负担，其中类风湿性关节炎（rheumatoid arthritis, RA）、骨关节炎（osteoarthritis, OA）和痛风性关节炎（gouty arthritis, GA）是临床发病率较高的关节炎类型，在发病机制、临床表现和治疗方法上存在差异^[26-27]。

而 scRNA-seq 在探索关节炎的分子机制中具有解析

表 1 常用 scRNA-seq 平台的比较分析

Table 1 Comparative analysis of common single-cell RNA sequencing platforms

平台名称	测序特点	优势	劣势	适用场景	文献
10×Genomics	仅 3'端测序	超高通量；捕获率高；成本较低	无法分析全长转录；灵敏度中等	大规模细胞群体的高通量分析	18
Smart-seq2	全长转录本测序	灵敏度高、准确度高；捕获完整；样本兼容性广	通量低，成本高	需要全长转录本分析的高精度小规模研究	19
Fluidigm C1	全长转录本测序	超高灵敏度；自动化程度高	通量低，成本高；细胞尺寸限制严格	大规模细胞群体，细胞质量高且均一性好	20
SCRB-Seq	仅 3'端测序	成本低；操作简单；通量高	无法分析全长转录；灵敏度低	中小规模、细胞量较少或稀有	21
CEL-Seq2	仅 3'端测序	灵敏度高；准确度高；通量高	无法分析全长转录；通量中等	高灵敏度、低成本的单细胞转录组分析	22
MARS-seq2	仅 3'端测序	成本低；自动化	无法分析全长转录；准确度高；灵敏度低	大规模细胞分型和异质性筛查，自动化定量分析	23
Drop-Seq	仅 3'端测序	通量高；准确度高	无法分析全长转录；灵敏度低	低成本，分析大量低覆盖率的细胞	24
BD Rhapsody	仅 3'端测序	样本兼容性广；灵活性高	无法分析全长转录；捕获效率低；通量低	低成本，可以靶向测序	25

细胞异质性、追踪细胞分化路径及构建细胞间互作网络等核心优势^[28]。scRNA-seq 技术在关节炎发病中的核心优势见图 1。

1.2.1 解析细胞异质性 关节组织是由多种细胞类型构成的复杂结构。因此,识别特异性细胞亚群,对阐明关节炎机制、优化治疗策略至关重要。scRNA-seq

不仅能够在单细胞水平上解析关节炎组织中的细胞异质性、区分不同细胞亚群的转录信息差异,还能以相对无偏差的方式推断和发现新的细胞类型^[29-30]。Dunlap 等^[31]对 RA 患者的滑膜组织和血液样本进行 scRNA-seq 分析,系统揭示了 RA 患者滑膜浸润淋巴细胞中功能异质性群体间的克隆关联。

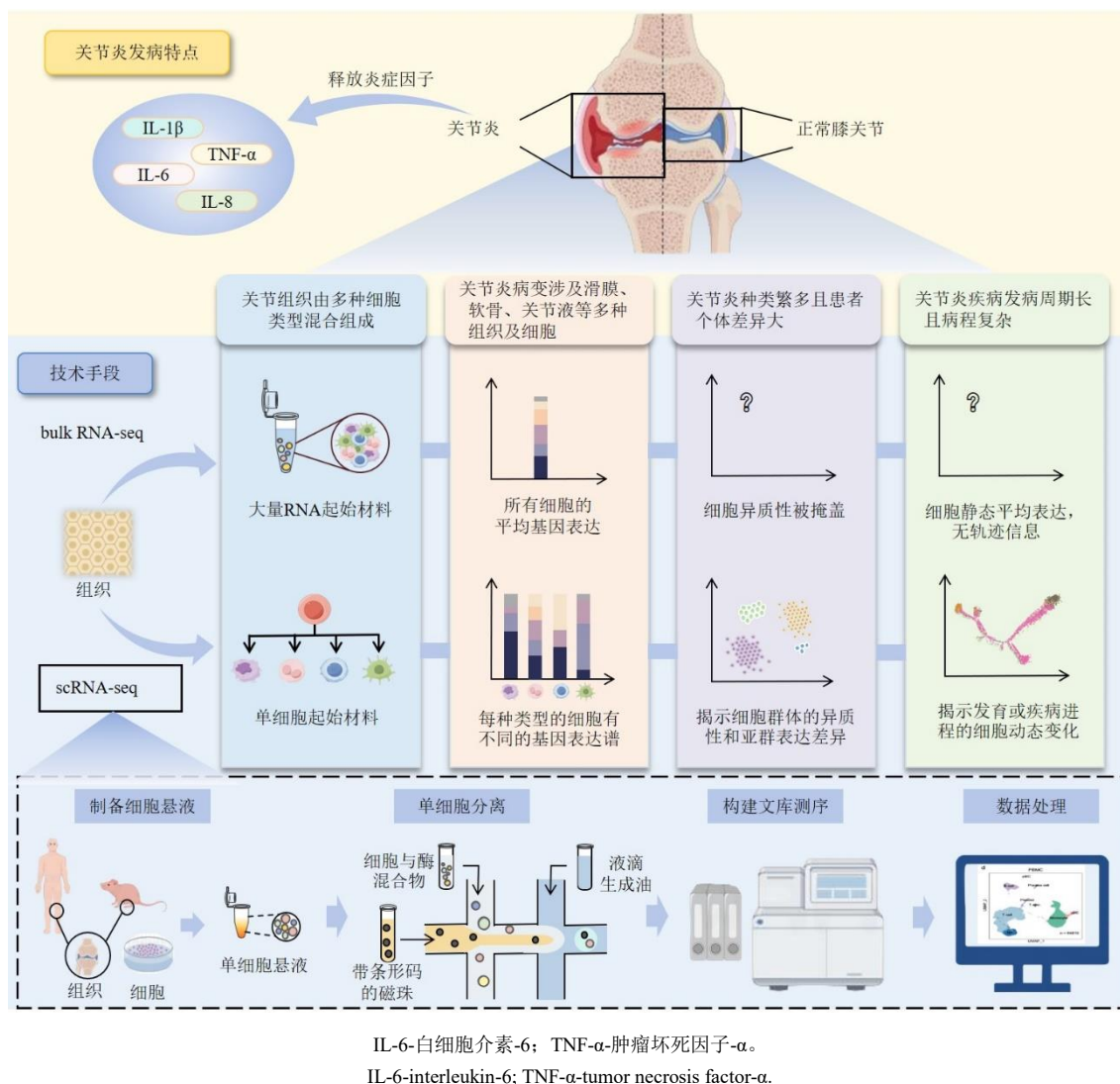


图 1 关节炎发病特点与 scRNA-seq 技术优势对应图

Fig. 1 Correspondence between characteristics of arthritis onset and advantages of scRNA-seq technology

1.2.2 揭示细胞动态变化 关节炎是一类呈动态进展的疾病。在 RA 炎症过程的不同阶段,关节内的巨噬细胞会产生不同的形态和功能状态,在炎症发生及其消退过程中发挥着重要作用^[32]。scRNA-seq 能够探究各个细胞发育分化过程中基因的变化,并通过拟时序分析构建细胞分化轨迹,揭示疾病进程中细胞的动态演变过程,为早期干预疾病进展提供策略^[33]。有研究通过 scRNA-seq 分析确定了

一个独特高表达分泌型磷蛋白 1 (secreted phosphoprotein 1, SPP1) 的软骨细胞簇,拟时序分析显示, SPP1+软骨细胞参与了软骨细胞亚群之间的转换,在 OA 的发展中发挥重要作用^[34]。

1.2.3 构建细胞间互作网络 细胞间的相互作用是细胞间传递信息和激活功能细胞效应的主要方式之一^[35]。关节炎的病理特征(如滑膜炎、软骨破坏、骨侵蚀等)并非单一细胞独立作用所致,而

是由多种细胞通过信号传递形成调控环路,协同促进疾病的发展。scRNA-seq 可通过构建细胞间通讯网络,分析不同细胞间的配体-受体表达谱,开展微环境互作研究^[36-37]。Song 等^[38]基于 scRNA-seq 描述了外周血单核细胞的丰度及 RA 患者的基因表达谱和信号通路的变化,确定了关键细胞亚群和基因,并通过 CellChat 工具建立细胞通讯网络,为阐明 RA 外周血免疫机制和寻找新的治疗靶点提供了新见解。

综上,scRNA-seq 凭借其解析细胞异质性,揭示与疾病相关的特定细胞亚群及分子标志物的优势,不仅为解决关节炎疾病种类繁多、发病机制复杂且周期长的问题提供了有力支持,还推动了关节炎的机制研究,同时为临床转化提供了依据,可能成为当前关节炎机制研究从宏观描述向单细胞精准解析转变的核心技术工具。基于此,本文将深入探究 scRNA-seq 如何发挥自身优势加深对关节炎发病机制复杂性的理解,并阐明中药在缓解关节炎疾病中的整体调控机制。

2 scRNA-seq 在关节炎发病机制中的研究

2.1 在 RA 发病机制中的研究

RA 是一种自身免疫性疾病,初期病理表现为滑膜炎,随着病情发展逐渐发生关节软骨与骨组织的破坏,严重时可导致患者残疾甚至死亡,通常患者体内类风湿因子(rheumatoid factor, RF)和抗瓜氨酸化蛋白抗体(anti-citrullinated protein antibodies, ACPA)等免疫因子升高^[39]。流行病学研究显示,RA 的全球发病率为 0.5%~1.0%,多见于 40~60 岁人群^[40]。目前以糖皮质激素和改善病情抗风湿药物为治疗核心,但长期应用可能导致代谢紊乱、骨质疏松等不良反应^[41]。有研究表明 RA 的发病涉及多种免疫细胞、因子及信号通路^[42],但其具体机制尚未完全明确,关键细胞类型的组成与功能分化仍有待深入探究。

单细胞图谱可以解析不同细胞类型间的协同工作机制,为深入理解治疗方法提供重要依据。为确定驱动 RA 的关键细胞亚群,Zhang 等^[43]通过整合 scRNA-seq 与质谱流式数据,系统构建了 RA 滑膜组织的单细胞图谱,揭示了成纤维细胞与免疫细胞、单核细胞与 T/B 细胞等细胞类型之间的协同网络。这些发现表明,单细胞图谱能够将 IL-1 β 、 γ 干扰素、趋化因子 CXCL13 等炎症介质定位至特定的细胞亚群,为 RA 治疗提供了潜在新靶点。

Argyriou 等^[44]利用 scRNA-seq 对 ACPA 阳性和 ACPA 阴性 RA 患者滑膜中的 CD4⁺ T 细胞亚群进行了全面的免疫分析,鉴定出 2 种外周辅助 T 细胞和 1 种细胞毒性 CD4⁺ T 细胞亚群,系统揭示了不同 ACPA 状态下滑膜 CD4⁺ T 细胞的免疫异质性。鉴于此,通过靶向特定免疫细胞亚群及其关键信号通路,可以为 RA 早期诊断提供新策略。

此外,单细胞转录组学与传统转录组学联合分析可获得全基因组的转录组信息和每个细胞的基因表达谱,从不同层面深入探究 RA 的发病机制。Ye 等^[45]采用多种策略分析 RA 中巨噬细胞的异质性,基于 scRNA-seq 数据发现信号传导及转录激活蛋白 1(signal transducer and activator of transcription 1, STAT1)+巨噬细胞比例显著升高,且主要集中于炎症通路;同时 bulk RNA-seq 证实 RA 中 STAT1 表达上调。功能实验表明,STAT1 可能通过调节自噬和铁死亡途径参与 RA 发病机制,提示 STAT1 及其下游信号通路可作为 RA 的潜在治疗靶点。

这些结果表明,scRNA-seq 技术为理解细胞异质性、鉴定细胞亚群及探索细胞间相互作用提供了详细见解,使研究者能够更深入地挖掘 RA 的发病机制,为有效治疗关节炎提供有力支撑。

2.2 在 OA 发病机制中的研究

OA 作为一种退行性关节疾病,其病理特征表现为关节软骨逐渐退化、纤维化,并伴随关节边缘骨质增生,具有高发病率和致残率的特点^[46-47]。据统计,全球有超过 3 亿人患有该退行性关节疾病,且呈逐年上升趋势,给个人和社会带来了巨大的负担^[48]。查阅相关文献发现,性别、年龄、遗传、创伤和肥胖等危险因素也会诱发炎症反应,导致 OA 加重。然而,OA 的病理机制尚未完全阐明,因此,深入了解 OA 的病理过程并进而研究有效的治疗方法,对于限制炎症介质的产生和关节软骨破坏至关重要。

scRNA-seq 可推断细胞在疾病进展中的分化状态。有研究发现可以通过软骨细胞的分化来确定 OA 的发展进程^[49]。Sun 等^[50]利用 scRNA-seq 揭示了正常与 OA 患者软骨细胞的亚型差异,共鉴定出包括 2 个新型软骨细胞亚型 METRNL⁺和 PRG4⁺在内的 11 种软骨细胞亚型,其中 METRNL⁺亚型处于早期分化阶段,可能与软骨保护和组织再生相关;而 PRG4⁺亚型则更多见于 OA 组,与炎症反应、细胞黏附和异常修复过程有关。并通过拟时序分析和

RNA 速率分析,构建了软骨细胞从正常状态向异常分化和去分化状态转变的轨迹,清晰地描绘了软骨细胞在疾病进程中的动态变化。Ji 等^[51]基于 scRNA-seq 分析鉴定出软骨细胞的 3 个新表型细胞群,这几种细胞均是早期 OA 软骨细胞。其中,稳态软骨细胞被发现与生物节律有关;前肥大性软骨细胞及肥大性软骨细胞主要为晚期 OA 软骨细胞,而稳态软骨细胞分布于整个 OA 过程;效应软骨细胞、调节性软骨细胞和稳态软骨细胞可能保护软骨不发生 OA,而增殖性软骨细胞、前肥大性软骨细胞可能促进 OA 进展。研究以单细胞分辨率展示了不同 OA 阶段的基因表达谱,阐明了不同细胞类型在 OA 早期诊断和治疗中的作用。研究还识别出与临床相关的预测性生物标志物,为软骨细胞分类及有效调节人 OA 软骨再生提供新的见解。

关节炎具有发病周期长且病程复杂的特点,以上研究主要聚焦于 scRNA-seq 在 OA 发展的动态变化中的应用,使研究者可以深入理解关节炎的发病过程,从而实现精准用药。

2.3 在 GA 发病机制中的研究

GA 是由于尿酸生成过多或排泄减少所致,体内血尿酸水平持续升高导致尿酸钠晶体沉积于关节及周围组织,引发炎症反应^[52]。急性发作期主要表现为关节红肿、剧痛及活动受限;慢性反复发作可致关节畸形,并引发尿酸性肾病、心血管疾病等并发症^[53]。世界卫生组织统计显示,全球成人患病率为 3.9%^[54]。GA 发病机制极为复杂,涉及先天免疫系统的激活、炎症信号通路及巨噬细胞极化等环节^[55]。目前,仍需要对其发病机制进行深化研究,同时临床上亟待开发兼具抗炎与降尿酸作用的药物,为 GA 的治疗开辟新道路。

利用 scRNA-seq 可揭示 GA 炎症反应的细胞异质性及分子机制,Chang 等^[56]通过对急性痛风患者和健康对照的外周血单核细胞及滑液细胞进行 scRNA-seq,分析细胞亚群、炎症评分及细胞间相互作用,发现 GA 患者血液中初始 CD4⁺ T 细胞和经典单核细胞富集,滑膜液中辅助性 T 细胞 1 (Thelper 1 cells, Th1) /Th17 等细胞富集且炎症评分更高。研究揭示了对高尿酸血症或尿酸结晶的炎症反应的细胞和分子见解,并可能为改善 GA 治疗提供指导。同时,scRNA-seq 可用于揭示 GA 炎症调控的关键细胞亚群。Alaswad 等^[57]通过 scRNA-seq 系统描绘了 GA 患者外周血 CD14 单核细胞的分子与细

胞图谱,发现 1 个 S100A 高表达的 CD14 单核细胞亚群在 GA 中起核心作用,能够驱动 NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 和 C 型凝集素结构域 7A 炎症小体的激活,及前列腺素的分泌。用尿酸钠进行体外刺激后发现差异表达的基因在 S100A 高表达的单核细胞中富集,这凸显了这些通路在驱动 GA 中的协同作用。此外,痛风全基因组关联研究优先筛选出的基因强调了脂肪酸代谢在炎症中的作用,进一步放大了 S100A 高表达单核细胞的炎症反应。研究明确了 CD14 单核细胞在 GA 发病中的多重机制。

scRNA-seq 技术在不同关节炎发病机制中的机制解析见图 2。

3 中药治疗关节炎疾病的研究现状

目前,已有诸多研究证实中药可通过调控关节炎相关核心靶点发挥治疗作用。如乌头汤中川乌可通过抑制核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 磷酸化,降低 TNF- α 、IL-6 等促炎因子的表达水平,并上调核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 的表达;麻黄能够增强对 NF- κ B 炎症通路的抑制效应;黄芪则通过激活 Nrf2 通路,进一步增强附子的抗氧化能力,该方剂严格遵循中医配伍原则,各药物发挥协同作用,从而有效缓解 RA 症状^[58]。此外,青藤碱是青风藤中主要的异喹啉类生物碱,可通过靶向调控长链非编码 RNA 核富集转录本 1/高迁移率族蛋白 B1-NF- κ B p65 信号轴抑制下游炎症通路激活,降低 TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子水平,同时升高 IL-10、IL-13 等抑炎因子,减轻关节炎症浸润与骨侵蚀,发挥抗炎作用^[59]。有研究表明,白头翁皂苷 B4 可以减轻尿酸钠晶体诱导的 GA 小鼠踝关节肿胀度和炎症细胞浸润程度,通过抑制 NLRP3 炎症小体活化,阻断半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 (cystein-aspartate protease-1, Caspase-1) 介导的 GSDMD 剪切,减少 GSDMD-N 孔道形成,从而抑制细胞焦亡,并降低 IL-6、TNF- α 等炎症因子的释放,有效缓解 GA^[60]。

虽然中药已广泛用于关节炎疾病的治疗中,但传统分子生物学方法难以全面揭示中药复杂的治疗机制,各组分之间相互作用的分子机制也有待阐明,导致许多具有潜力的中药在机制研究和临床应用中受限。而单细胞测序技术的快速发展使得研究者可以从单细胞层面更深入地探索中药药效机制,

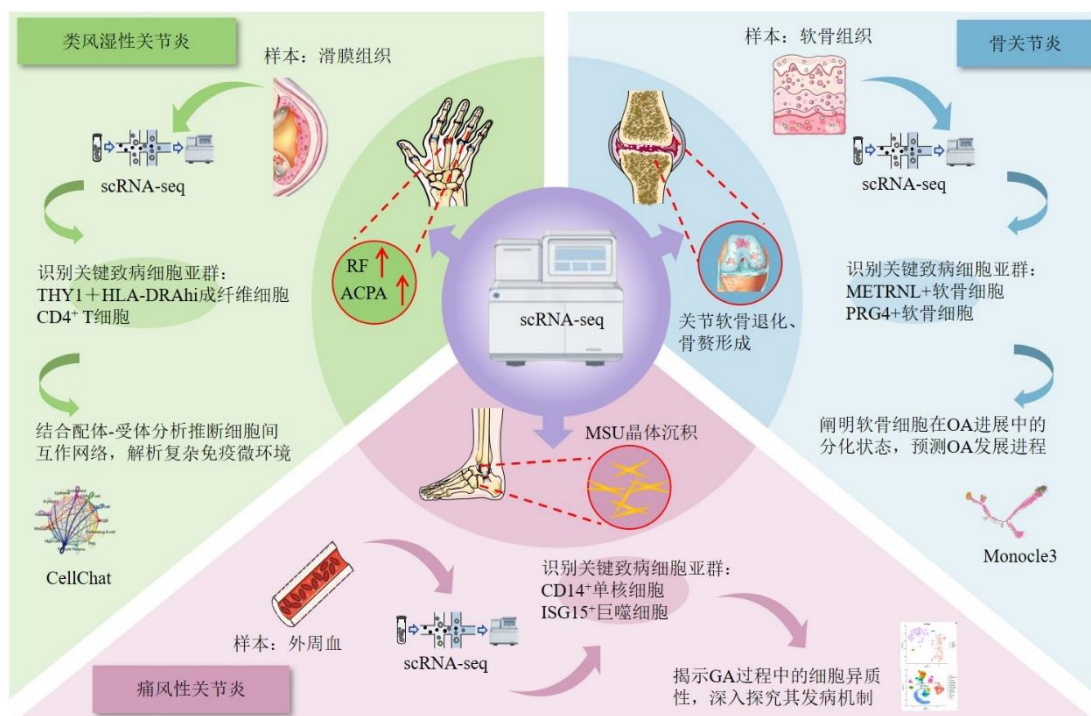


图 2 scRNA-seq 技术在不同关节炎发病机制中的机制解析

Fig. 2 Mechanistic analysis of scRNA-seq applications in pathogenesis of different types of arthritis

其中 scRNA-seq 应用最为广泛, 利用其单细胞分辨率下的转录差异, 为解析中药的核心分子靶点提供了技术支撑^[61]。有望在探索中药治疗机制研究领域注入新视角, 为中药的临床应用提供理论依据。

4 scRNA-seq 在中药治疗关节炎中的应用

4.1 在中药治疗 RA 中的应用

单细胞组学技术的应用不仅局限于探索疾病的发病机制方面, 还体现在中药治疗疾病的药效机制研究中。Xie 等^[62]对胶原诱导型关节炎大鼠滑膜组织进行 scRNA-seq, 结果显示佛手柑内酯治疗显著降低了成纤维样滑膜细胞 (fibroblast-like synoviocytes, FLS) 和巨噬细胞的比例。通过 CellChat 进行细胞间通讯分析, 发现佛手柑内酯有效阻断了 FLS 与巨噬细胞之间多个促炎配体-受体对, 如 SPP1-CD44、趋化因子配体 2 (C-C motif chemokine ligand 2, CCL2)-趋化因子受体 2 (C-C motif chemokine receptor 2, CCR2) 等的通讯强度, 从而打破二者在 RA 中形成的恶性炎症循环。同时佛手柑内酯通过直接靶向 STAT3 蛋白并抑制其磷酸化与活化, 进而下调 FLS 和巨噬细胞中 STAT3 下游炎症基因表达, 最终发挥抗 RA 作用。

此外, Zeng 等^[63]通过数据库预测雷公藤红素和 RA 的潜在靶点, 同时结合转录组和蛋白质组数

据, 识别出关键靶点、基因及蛋白。并利用 scRNA-seq 将关键靶点映射至 RA 滑膜单细胞图谱, 发现基质金属蛋白酶 9 等基因主要富集于 Ptpn+成纤维细胞亚群。多组学共同揭示雷公藤红素可能通过调控 TNF、IL-6 等关键靶点调节磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路, 进而发挥免疫调节作用。雷公藤多苷片雷公藤的代表制剂。丁子禾^[64]系统揭示了雷公藤多苷片治疗 RA 的“效-毒”关联机制, 发现雷公藤多苷片的疗效与肝毒性均依赖于铁代谢介导的 STAT3-铁调素抗菌肽 (hepcidin antimicrobial peptide, HAMP) 信号轴, 其中 STAT3-HAMP/脂质运载蛋白 2-酸性磷酸酶 5 轴改善关节“铁-骨”代谢紊乱, 发挥抗 RA 疗效; STAT3-HAMP-长链脂酰辅酶 A 合成酶 4-溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶 3 轴则诱发肝脏“铁-脂”代谢紊乱, 导致药源性肝损伤。而通过 scRNA-seq 可以从细胞异质性层面解析肝毒性过程中 Kupffer 细胞等不同细胞类型的异质性和细胞间互作网络, 为制定雷公藤多苷片的增效减毒策略提供了重要依据。

值得注意的是, 当前一些新兴的组学技术不断涌现, scRNA-seq 与多组学联合, 可形成系统的分析平台, 有助于深入揭示疾病的病理生理机制^[65]。

Cui 等^[66]通过 scRNA-seq 对胶原诱导型关节炎大鼠滑膜组织进行高分辨率解析, 识别出 SPP1+M1 型巨噬细胞是异欧前胡素的关键作用亚群, 其比例在治疗后显著下降。体外巨噬细胞转录组测序验证了 SPP1 及相关趋化因子的下调, 锁定 RAS/细胞外信号调节激酶信号轴。热蛋白质组分析等技术进一步发现了异欧前胡素的直接靶点 PLCG1。多组学整合不仅从单细胞层面定位了异欧前胡素的靶细胞, 还构建了从靶分子到信号通路再到效应细胞的完整机制网络。Zheng 等^[67]采用 SILAC-热蛋白质组分析识别血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 为青藤碱衍生物 SIN14 的潜在靶蛋白。SIN14 可直接靶向 HO-1, 通过变构调节诱导其构象变化, 增强抗炎代谢功能。利用 scRNA-seq 从单细胞水平解析 SIN14 对滑膜微环境中巨噬细胞极化的调控, 证实其显著降低 M1/M2 的值; 细胞间通讯分析显示, SIN14 可抑制 CCL2-CCR2 等促炎趋化因子信号轴, 并调节 T 细胞亚群, 为 SIN14 重塑 RA 免疫微环境提供了证据。

4.2 在中药治疗 OA 中的应用

有研究通过 scRNA-seq 从细胞层面验证枢纽基因的表达定位, 明确生物标志物的细胞来源, 从而使中药能够靶向关键细胞亚群, 缓解 OA 进程^[68]。Li 等^[69]通过网络药理学及生信分析锁定细胞色素 P450 1B1、血管内皮生长因子 A、核受体亚家族 4A 组成员 1、骨形态发生蛋白 1 和成纤维细胞活化蛋白核心靶点, 结合 scRNA-seq 阐明核心靶点特异性分布于软骨细胞亚型。并利用 scRNA-seq 绘制了膝骨关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 软骨的单细胞图谱, 明确核心靶点在软骨细胞亚型中的特异性分布。通过单碘乙酸钠诱导的 KOA 大鼠模型证实少阳生骨汤可调控核心靶点表达及丝裂原活化蛋白激酶/缺氧诱导因子-1/PI3K/Akt 信号通路, 影响软骨细胞表型转化与免疫浸润发挥疗效, 阐明其多成分、多靶点、多通路治疗 KOA 的分子机制。

此外, Yang 等^[70]通过分析公共数据库中 OA 患者滑膜组织的 scRNA-seq 数据, 明确趋化因子 CXC 配体 12 主要来源于滑膜下层成纤维细胞, 并作用于软骨细胞膜上的 CXC 趋化因子受体 4 型 (CXC chemokine receptor type 4, CXCR4), 为靶向干预提供了细胞层面的依据。通过分子对接筛选出中药单体黄芪甲苷 IV 可阻断软骨细胞中 CXCR4 信号通路, 缓解碘乙酸钠诱导的大鼠 OA 症状。Zhou 等^[71]

通过生物信息学筛选出 4 个 PANoptosis 枢纽基因 *Caspase-8*、*Caspase-1*、Toll 样受体 3 和 *IL-18*, 这些基因在凋亡、焦亡和坏死性凋亡通路中显著富集, 且与免疫细胞浸润密切相关。随后利用单细胞数据集进行 Monocle2 轨迹分析, 发现 preHTC 细胞处于关键分化节点, 是枢纽基因高表达的关键细胞亚群。通过药物预测、分子对接以及实验验证, 发现穿心莲内酯在 IL-1 β 诱导的软骨细胞模型及大鼠 OA 模型中能够下调枢纽基因, 从而缓解软骨退变与基质降解。Fu 等^[72]筛选出核受体共激活因子 4 (nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)、B 淋巴瘤-2 相互作用蛋白 3 (B-cell lymphoma-2 interacting protein 3, BNIP3)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1A (cyclin dependent kinase inhibitor 1A, CDKN1A) 等 5 个与 OA 铁蛋白自噬相关的核心基因, 通过 scRNA-seq 验证了 NCOA4 主要在巨噬细胞亚群中特异性表达。利用 CellChat 进行细胞间通讯分析, 发现巨噬细胞与成纤维细胞之间存在显著信号交流, 为后续靶向巨噬细胞-软骨细胞交互机制提供了线索。体外实验证实, 白藜芦醇可显著逆转 IL-1 β 诱导的软骨细胞中 NCOA4、微管相关蛋白轻链 3-II/I、BNIP3 的上调及谷胱甘肽过氧化物酶 4、CDKN1A 的下调, 从而调控下游自噬与铁死亡过程, 发挥软骨保护作用。

目前, 相关研究主要聚焦于 scRNA-seq 在中药治疗 RA 及 OA 中的应用, 在 GA 的药效机制研究中应用有限, 相关文献较少。未来, 还需进一步深入研究该技术在中药治疗关节炎方面的优势, 为中药在关节炎中的精准治疗和合理应用提供更科学的依据。同时, 为阐释中医药理论的核心内涵及构建完善的中药循证研究体系提供新见解。

scRNA-seq 技术在中药治疗中的应用过程见图 3。

5 scRNA-seq 在中药治疗关节炎研究中存在的挑战

尽管 scRNA-seq 在解析中药治疗关节炎的分子机制研究中展现出巨大潜力, 但其存在的局限性仍不容忽视。首先, scRNA-seq 数据分析通常涉及复杂的生物信息学处理流程。在测序过程中会生成含有大量噪声和技术偏见的数据, 而单细胞数据的高维特性同样加剧了存储与计算难度^[73]。目前聚类分析、拟时序分析和差异表达分析等生物信息学分析方法^[74]大多围绕化学药单靶点的药理模型开发, 而关节炎病程复杂、种类繁多且患者个体差异大,

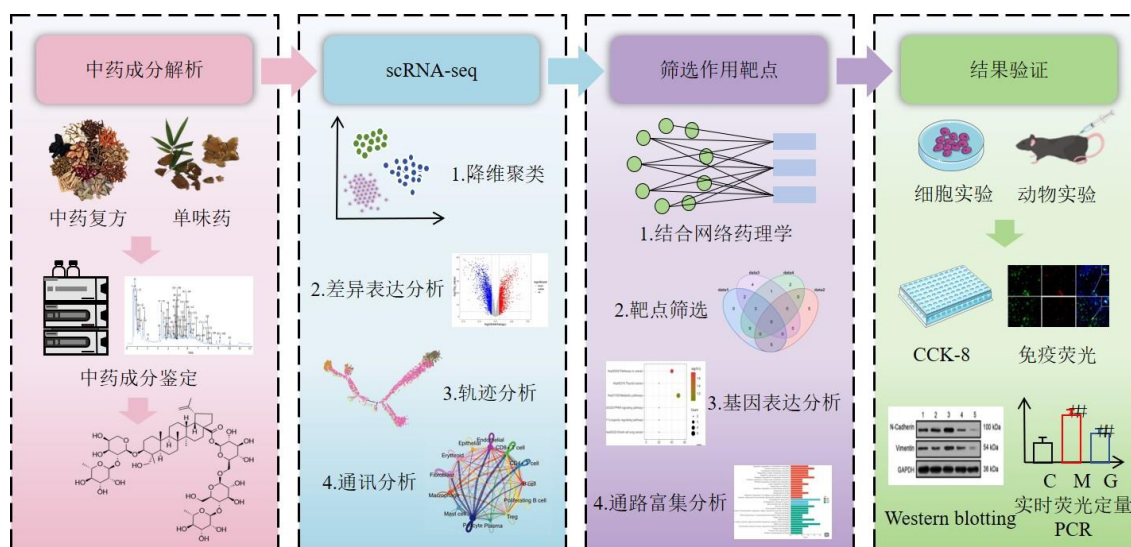


图 3 scRNA-seq 技术在中药治疗中的应用

Fig. 3 Application of single-cell RNA sequencing technology in treatment with traditional Chinese medicine

缺乏针对中药治疗关节炎多成分、多靶点、多通路协同作用特点的专用分析流程，导致从海量数据中精准挖掘中药的药效靶点及调控网络仍面临技术瓶颈。

其次，组织样本获取困难且数据整合复杂。关节炎是动态进展的疾病，而中药起效相对缓和、疗程较长，最佳采样时间点难以把握，可能错过关键细胞亚群变化的捕获节点，难以真实反映中药对特定细胞亚群的调控作用，从而导致核心信息丢失。同时，公共数据库中关于中药治疗关节炎疾病的单细胞数据资源较为匮乏。此外，单细胞数据通常来自多个实验，不同实验平台、操作人员、试剂批次及样本处理方法都会造成系统偏差从而产生批次效应，在数据整合过程中这些差异会干扰研究者所关注的生物学信号^[75]，阻碍中药治疗机制的研究进展。

最后，中药机制体系解析复杂。scRNA-seq 虽然能够揭示中药治疗前后细胞类型的组成变化和基因表达差异，但面对成分复杂的中药复方，从复杂的细胞状态变化中溯源具体发挥抗关节炎作用的药效物质，仍是尚未解决的难题。同时，中医药传统理论中的整体观与辨证论治观念与现代单细胞技术尚未实现深度融合，难以系统阐释中药整体调节的内在机制。

上述问题共同构成了 scRNA-seq 在中药治疗关节炎研究中进一步发展的主要障碍，制约了其从基础研究走向临床应用，是未来研究需要重点突破

的方向。

6 结语与展望

自 2009 年 scRNA-seq 首次问世以来^[76]，该技术已在多个生物学领域取得了突破性进展，同时推动了对基因组学、表观基因组学、蛋白质组学和代谢组学等其他组学的研究。近年来，scRNA-seq 的研究数量呈指数增长，众多研究者通过使用该技术完善软骨细胞及滑膜细胞亚群的分类，了解了关节炎中关键细胞亚群分布及其在体内功能状态的变化。同时，scRNA-seq 对疾病动态演变的解析能力，也为揭示药物在体内的作用规律与预测疗效提供了可能，对于优化关节炎的临床用药具有重要意义。然而，大多数研究主要集中在使用 scRNA-seq 探索关节炎的发病机制研究方面，对中药治疗关节炎的药效机制相关研究较少。基于上述现状，笔者所在课题组一直致力于关节炎机制研究，前期对中药单体白头翁皂苷 B4 治疗 OA 开展了一系列药理活性研究，并且取得了一定的成效，发现该成分具有抗炎、免疫调节、抗氧化、抗病毒、抗肿瘤等作用。后续将与 scRNA-seq 相结合，筛选出白头翁皂苷 B4 作用的关键细胞亚群及相关基因，并通过体内药效学实验进行验证，为中药治疗关节炎领域注入新视角，并为新药研发提供理论依据。

笔者认为，未来需从以下几个方面进行更深入的研究：（1）优化数据分析技术。有必要开发新的数据处理与分析工具以及降维聚类方法，如结合机器学习算法，在分析前先筛选特征基因，再通过降

维方法简化高维度数据,提升细胞群的识别效率。(2)多组学深度整合。从多层面探索关节炎的发病机制及病理分析,与空间转录组学结合可确定细胞在组织中的空间位置信息,与蛋白质组学结合可实现单细胞蛋白定量分析,与代谢组学结合可精准定位功能代谢物。(3)精准治疗与临床转化。加强跨学科合作,整合大量高维度数据与临床信息及生物标志物,将测序结果转化为有效的诊断和治疗方案。随着生物信息学相关方法的日趋成熟以及单细胞测序技术的不断迭代升级,这些问题有望被攻克,进而推动 scRNA-seq 在探索关节炎机制研究领域实现新突破,成为关节炎机制相关研究中的前沿技术。更有望在中药新药研发方面得到更为广泛的应用,从而有力推动中医药现代化进程,增强其国际影响力。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 易俊芳, 刘鹏, 胡宏迪, 等. 基于细胞焦亡的关节炎发病机制研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2025, 42(19): 3463-3472.
- [2] 张潇斌, 马玉宁, 颜晓, 等. 基于数据挖掘探讨中药热熨治疗膝骨关节炎用药规律及其毒性中药的应用 [J]. 中草药, 2022, 53(5): 1483-1493.
- [3] 张润润, 何东仪. 近十年中医外治法治疗类风湿性关节炎的研究概况 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(7): 1703-1705.
- [4] 王亦冰, 张冠宇, 武帅, 等. 中药调控机体骨骼肌脂代谢研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(24): 9224-9232.
- [5] Li C C, Gong L Q, Jiang Y, et al. Sanguisorba officinalis ethyl acetate extract attenuates ulcerative colitis through inhibiting PI3K-Akt/NF- κ B/STAT3 pathway uncovered by single-cell RNA sequencing [J]. *Phytomedicine*, 2023, 120: 155052.
- [6] Chen L J, Zheng X, Huang H, et al. Cordycepin synergizes with CTLA-4 blockade to remodel the tumor microenvironment for enhanced cancer immunotherapy [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 124: 110786.
- [7] Schalck A, Sakellariou-Thompson D, Forget M A, et al. Single-cell sequencing reveals trajectory of tumor-infiltrating lymphocyte states in pancreatic cancer [J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(10): 2330-2349.
- [8] Perez R K, Gordon M G, Subramaniam M, et al. Single-cell RNA-seq reveals cell type-specific molecular and genetic associations to lupus [J]. *Science*, 2022, 376(6589): eabf1970.
- [9] Li Y X, Li Z Q, Yang M, et al. Decoding the temporal and regional specification of microglia in the developing human brain [J]. *Cell Stem Cell*, 2022, 29(4): 620-634.
- [10] Jin K Y, Gao S, Yang P H, et al. Single-cell RNA sequencing reveals the temporal diversity and dynamics of cardiac immunity after myocardial infarction [J]. *Small Methods*, 2022, 6(3): e2100752.
- [11] Sebastian A, Hum N R, McCool J L, et al. Single-cell RNA-Seq reveals changes in immune landscape in post-traumatic osteoarthritis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 938075.
- [12] Lv Z Y, Han J, Li J W, et al. Single cell RNA-seq analysis identifies ferroptotic chondrocyte cluster and reveals TRPV1 as an anti-ferroptotic target in osteoarthritis [J]. *eBioMedicine*, 2022, 84: 104258.
- [13] Li X F, Fang L, Zhou R P, et al. Current cutting-edge omics techniques on musculoskeletal tissues and diseases [J]. *Bone Res*, 2025, 13: 59.
- [14] Li L Y, Xiong F, Wang Y M, et al. What are the applications of single-cell RNA sequencing in cancer research: A systematic review [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 163.
- [15] Adil A, Kumar V, Jan A T, et al. Single-cell transcriptomics: Current methods and challenges in data acquisition and analysis [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 591122.
- [16] Sun F Y, Li H Y, Sun D Q, et al. Single-cell omics: Experimental workflow, data analyses and applications [J]. *Sci China Life Sci*, 2025, 68(1): 5-102.
- [17] 汪茂林, 杨洪军. 单细胞转录组测序技术在药物研究中的应用 [J]. 药学报, 2023, 58(9): 2551-2559.
- [18] Xu Z H, Tu S, Pass C, et al. Profiling mouse cochlear cell maturation using 10 $\times$ Genomics single-cell transcriptomics [J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 962106.
- [19] Wang X L, He Y, Zhang Q M, et al. Direct comparative analyses of 10X genomics chromium and smart-seq2 [J]. *Genom Proteom Bioinform*, 2021, 19(2): 253-266.
- [20] See P, Lum J, Chen J M, et al. A single-cell sequencing guide for immunologists [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2425.
- [21] Ni J, Hu C S, Li H, et al. Significant improvement in data quality with simplified SCRB-seq [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2020, 52(4): 457-459.
- [22] You Y, Tian L Y, Su S A, et al. Benchmarking UMI-based single-cell RNA-seq preprocessing workflows [J]. *Genome Biol*, 2021, 22(1): 339.
- [23] Keren-Shaul H, Kenigsberg E, Jaitin D A, et al. MARS-seq2.0: An experimental and analytical pipeline for indexed sorting combined with single-cell RNA sequencing [J]. *Nat Protoc*, 2019, 14(6): 1841-1862.

- [24] Macosko E Z, Basu A, Satija R, *et al.* Highly parallel genome-wide expression profiling of individual cells using nanoliter droplets [J]. *Cell*, 2015, 161(5): 1202-1214.
- [25] McTaggart T, Lim J X, Smith K J, *et al.* Deep phenotyping of T regulatory cells in psoriatic arthritis highlights targetable mechanisms of disease [J]. *J Biol Chem*, 2025, 301(1): 108059.
- [26] Šimek M, Rubanová D, Nešporová K, *et al.* Pharmacokinetics of the systemic application of hyaluronic acid for joint arthritis treatment [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 307(Pt 2): 141937.
- [27] 郑梓桐, 王美娟, 冯育林, 等. 基于蛋白质组学筛选关节炎相关生物标志物的研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(18): 6383-6392.
- [28] Li X M, Wang C Y. From bulk, single-cell to spatial RNA sequencing [J]. *Int J Oral Sci*, 2021, 13(1): 36.
- [29] Wang S, Sun S T, Zhang X Y, *et al.* The evolution of single-cell RNA sequencing technology and application: Progress and perspectives [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2943.
- [30] Boutet M A, Courties G, Nerviani A, *et al.* Novel insights into macrophage diversity in rheumatoid arthritis synovium [J]. *Autoimmun Rev*, 2021, 20(3): 102758.
- [31] Dunlap G, Wagner A, Meednu N, *et al.* Clonal associations between lymphocyte subsets and functional states in rheumatoid arthritis synovium [J]. *Nat Commun*, 2024, 15: 4991.
- [32] Cutolo M, Campitiello R, Gotelli E, *et al.* The role of M1/M2 macrophage polarization in rheumatoid arthritis synovitis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 867260.
- [33] Denyer T, Timmermans M C P. Crafting a blueprint for single-cell RNA sequencing [J]. *Trends Plant Sci*, 2022, 27(1): 92-103.
- [34] Qu Y K, Wang Y G, Wang S X, *et al.* A comprehensive analysis of single-cell RNA transcriptome reveals unique SPP1+ chondrocytes in human osteoarthritis [J]. *Comput Biol Med*, 2023, 160: 106926.
- [35] Qi J Y, Zhu H B, Li Y J, *et al.* Creation of a high-throughput microfluidic platform for single-cell transcriptome sequencing of cell-cell interactions [J]. *Small Meth*, 2023, 7(11): 2300730.
- [36] Wilk A J, Shalek A K, Holmes S, *et al.* Comparative analysis of cell-cell communication at single-cell resolution [J]. *Nat Biotechnol*, 2024, 42(3): 470-483.
- [37] Zeng L T, Yang K L, Zhang T Q, *et al.* Research progress of single-cell transcriptome sequencing in autoimmune diseases and autoinflammatory disease: A review [J]. *J Autoimmun*, 2022, 133: 102919.
- [38] Song X Q, Zhang Y, Zhao L J, *et al.* Analyzation of the peripheral blood mononuclear cells atlas and cell communication of rheumatoid arthritis patients based on single-cell RNA-seq [J]. *J Immunol Res*, 2023, 2023: 6300633.
- [39] 董曦文. 抗瓜氨酸化蛋白抗体在类风湿关节炎中促炎作用的机制研究 [D]. 西安: 中国人民解放军空军军医大学, 2018.
- [40] Di Matteo A, Bathon J M, Emery P. Rheumatoid arthritis [J]. *Lancet*, 2023, 402(10416): 2019-2033.
- [41] Baker K F, McDonald D, Hulme G, *et al.* Single-cell insights into immune dysregulation in rheumatoid arthritis flare versus drug-free remission [J]. *Nat Commun*, 2024, 15: 1063.
- [42] Weyand C M, Goronzy J J. The immunology of rheumatoid arthritis [J]. *Nat Immunol*, 2021, 22(1): 10-18.
- [43] Zhang F, Wei K, Slowikowski K, *et al.* Defining inflammatory cell states in rheumatoid arthritis joint synovial tissues by integrating single-cell transcriptomics and mass cytometry [J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(7): 928-942.
- [44] Argyriou A, Wadsworth M H, Lendvai A, *et al.* Single cell sequencing identifies clonally expanded synovial CD4⁺ TPH cells expressing GPR56 in rheumatoid arthritis [J]. *Nat Commun*, 2022, 13: 4046.
- [45] Ye L L, Huang X L, Tang Q Y, *et al.* Integrated analysis of single-cell RNA-seq and bulk RNA-seq reveal macrophage subpopulation characteristics and the role of STAT1 in rheumatoid arthritis [J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 1161.
- [46] Tong L P, Yu H, Huang X Y, *et al.* Current understanding of osteoarthritis pathogenesis and relevant new approaches [J]. *Bone Res*, 2022, 10: 60.
- [47] 李晓磊, 韩彦琪, 曹秀丽, 等. 活血止痛胶囊对骨关节炎大鼠的药效作用研究 [J]. *中草药*, 2025, 56(12): 4306-4315.
- [48] Boer C G, Hatzikotoulas K, Southam L, *et al.* Deciphering osteoarthritis genetics across 826, 690 individuals from 9 populations [J]. *Cell*, 2021, 184: 4784-4818.
- [49] Guilak F, Nims R J, Dicks A, *et al.* Osteoarthritis as a disease of the cartilage pericellular matrix [J]. *Matrix Biol*, 2018, 71: 40-50.
- [50] Sun Z W, Yan M Y, Wang J J, *et al.* Single-cell RNA sequencing reveals different chondrocyte states in femoral cartilage between osteoarthritis and healthy individuals [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1407679.
- [51] Ji Q B, Zheng Y X, Zhang G Q, *et al.* Single-cell RNA-seq analysis reveals the progression of human osteoarthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(1): 100-110.
- [52] 卫博文, 高晶月, 刘维, 等. 金藤清痹颗粒治疗急性痛风性关节炎的作用机制研究 [J]. *中草药*, 2023, 54(21): 4306-4315.

- 7086-7095.
- [53] Cipolletta E, Tata L J, Nakafero G, *et al.* Association between gout flare and subsequent cardiovascular events among patients with gout [J]. *JAMA*, 2022, 328(5): 440.
- [54] Chen-Xu M, Yokose C, Rai S K, *et al.* Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the United States and decadal trends: The national health and nutrition examination survey, 2007-2016 [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(6): 991-999.
- [55] Liu W J, Peng J, Wu Y X, *et al.* Immune and inflammatory mechanisms and therapeutic targets of gout: An update [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 121: 110466.
- [56] Chang J G, Tu S J, Huang C M, *et al.* Single-cell RNA sequencing of immune cells in patients with acute gout [J]. *Sci Rep*, 2022, 12: 22130.
- [57] Alaswad A, Cabău G, Crișan T O, *et al.* Integrative analysis reveals the multilateral inflammatory mechanisms of CD14 monocytes in gout [J]. *Ann Rheum Dis*, 2025, 84(7): 1253-1263.
- [58] Xie Y, Mai C T, Zheng D C, *et al.* Wutou decoction ameliorates experimental rheumatoid arthritis via regulating NF- κ B and Nrf2: Integrating efficacy-oriented compatibility of traditional Chinese medicine [J]. *Phytomedicine*, 2021, 85: 153522.
- [59] 冯霞, 李振, 申彤, 等. 青藤碱通过 LncRNA NEAT1/HMGB1-NF- κ B p65 途径治疗胶原诱导性关节炎大鼠的作用机制 [J]. *中草药*, 2025, 56(19): 7068-7078.
- [60] Wang M J, Zheng Z T, Yi J F, *et al.* LncRNA transcriptomics elucidates the suppression of gouty arthritis-associated pyroptosis by pulchrenoside B4 through NLRP3 inflammasome modulation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2026, 1011: 178474.
- [61] 彭红叶, 鲁春丽, 黄晓强, 等. 多组学技术在中医药领域中的应用现状与前景分析 [J]. *中医杂志*, 2024, 65(8): 775-781.
- [62] Xie J, Sun S J, Zhou Z Y, *et al.* Natural small molecule bergapten ameliorates rheumatoid arthritis by targeting STAT3 [J]. *Pharmacol Res*, 2025, 219: 107878.
- [63] 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: 1604.
- [64] 丁子禾. 从“铁: 骨/脂”代谢稳态探索雷公藤多苷片治疗类风湿关节炎的“效/毒”关联机制 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2024.
- [65] Kashima Y, Sakamoto Y, Kaneko K, *et al.* Single-cell sequencing techniques from individual to multiomics analyses [J]. *Exp Mol Med*, 2020, 52(9): 1419-1427.
- [66] Cui H T, Wang N, Min F T, *et al.* Integrated analysis of single-cell RNA sequencing, transcriptomics, and thermal proteome profiling identifies PLCG1 as the therapeutic target of isopimpinellin in treating rheumatoid arthritis [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2026, 31(1): 89.
- [67] Zheng Y Z, Kong Y, Zhuo F F, *et al.* Discovery of sinomenine derivatives inhibiting macrophage polarization against rheumatoid arthritis through selectively targeting heme oxygenase-1 [J]. *Eur J Med Chem*, 2025, 292: 117596.
- [68] Shen Z W, Li S M, Li T, *et al.* Identification of potential biomarkers related to the Bitong mixture in osteoarthritis based on bioinformatics and network pharmacology, and exploration of the mechanism involved [J]. *Front Immunol*, 2026, 17: 1739355.
- [69] Li J C, Yang W H, Xiao Y L, *et al.* Unraveling the mechanisms of Shaoyang Shenggu Decoction in treating knee osteoarthritis through mass spectrometry and bioinformatics [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 348: 119835.
- [70] Yang K Y, Xie Q, Tang T T, *et al.* Astragaloside IV as a novel CXCR4 antagonist alleviates osteoarthritis in the knee of monosodium iodoacetate-induced rats [J]. *Phytomedicine*, 2023, 108: 154506.
- [71] Zhou D Q, Luo Y J, Li F J, *et al.* Exploring the mechanisms of PANoptosis in osteoarthritis and the therapeutic potential of andrographolide through bioinformatics and single-cell analysis [J]. *Biol Direct*, 2025, 20(1): 41.
- [72] Fu X Q, Liu W, Zhang Y X, *et al.* Bulk and single-cell transcriptome analyses combined with molecular simulations identify ferritinophagy as a key target for resveratrol in osteoarthritis [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2026, 399: 13599-13625.
- [73] Figueiredo M L. Applications of single-cell RNA sequencing in rheumatoid arthritis [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1491318.
- [74] Su M, Pan T, Chen Q Z, *et al.* Data analysis guidelines for single-cell RNA-seq in biomedical studies and clinical applications [J]. *Mil Med Res*, 2022, 9(1): 68.
- [75] Tran H T N, Ang K S, Chevrier M, *et al.* A benchmark of batch-effect correction methods for single-cell RNA sequencing data [J]. *Genome Biol*, 2020, 21(1): 12.
- [76] Tang F C, Barbacioru C, Wang Y Z, *et al.* mRNA-Seq whole-transcriptome analysis of a single cell [J]. *Nat Meth*, 2009, 6(5): 377-382.

[责任编辑 赵慧亮]