

DOI:10.16305/j.1007-1334.2025.z20250511001

基于“内生痰湿”理论探讨类风湿关节炎生物制剂应答不佳的临床策略

王雨欣¹, 王 玲², 邵子静³, 于 静²

1. 辽宁中医药大学(辽宁 沈阳 110032); 2. 辽宁中医药大学附属医院(辽宁 沈阳 110032); 3. 宁波市医疗中心李惠利医院(浙江 宁波 315000)

【摘要】 中医认为“内生痰湿”既是类风湿关节炎的内在病机,也是生物制剂应答不佳的关键因素。痰湿壅滞经络,阻碍气血运行及药物分布,降低局部药物浓度;同时,痰湿相关代谢异常激活免疫抑制通路,削弱生物制剂靶向作用。现代研究表明,痰湿可通过调控促炎性细胞因子及脂肪因子表达,加剧炎症微环境的形成,诱导旁路信号激活或抗体耐药。因此,基于“内生痰湿”理论探讨生物制剂治疗类风湿关节炎应答不佳的可能机制,提出中西医结合的临床治疗策略,可为优化本病临床疗效提供新思路。

【关键词】 类风湿关节炎;生物制剂;应答不佳;临床策略;中医药疗法

Clinical strategies for poor response to biologic agents in rheumatoid arthritis based on theory of "endogenous phlegm-dampness"

WANG Yuxin¹, WANG Lin², SHAO Zijin³, YU Jing²

1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning 110032, China; 2. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang, Liaoning 110032, China; 3. Ningbo Medical Center Lihuli Hosipal, Ningbo, Zhejiang 315000, China

Abstract: In traditional Chinese medicine (TCM), the theory of "endogenous phlegm-dampness" is considered both an intrinsic pathogenic mechanism of rheumatoid arthritis (RA) and a key factor in poor response to biologic agents. Phlegm-dampness stagnates the meridians, obstructing the flow of qi and blood and hindering drug distribution, thereby lowering local drug concentrations. Additionally, phlegm-dampness-related metabolic abnormalities activate immune-suppressive pathways, weakening the targeted action of biologic agents. Modern studies have shown that phlegm-dampness can exacerbate the inflammatory microenvironment by regulating the expression of pro-inflammatory cytokines and adipokines, inducing bypass signal activation or antibody resistance. Therefore, based on the theory of "endogenous phlegm-dampness", this paper explores the potential mechanisms for poor response to biologic agents in RA treatment and proposes a clinical strategy integrating TCM and Western medicine, offering new insights for optimizing the clinical efficacy of RA treatment.

Keywords: rheumatoid arthritis; biologic agents; poor response; clinical strategies; traditional Chinese medicine therapy

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种全身性慢性自身免疫性疾病,以侵蚀性、对称性关节炎为特征,若早期未及时治疗,会造成关节不可逆或永久性损伤,是世界范围内致残的主要原因之一^[1]。当前RA临床治疗主要依赖药物干预,传统改善病情的抗风湿

药(如甲氨蝶呤、来氟米特)虽能有效控制病情、延缓骨侵蚀,但其副作用限制了它们的应用。生物制剂的出现让RA的治疗有了新的突破口。自20世纪90年代末首个肿瘤坏死因子(TNF)- α 抑制剂被批准用于RA的治疗以来,生物制剂已广泛应用于临床,显著改善了RA患者的病情及预后。多达1/3的甲氨蝶呤接受者在开始治疗后一年内停药^[2]。研究^[3]显示,在既往甲氨蝶呤治疗失败的RA患者中,接受生物制剂治疗后,其临床症状的改善达到了美国风湿病学会50%缓解标准(ACR50)标准。生物制剂能够精准地作用于免疫系统中的特定靶点,阻断炎症信号通路,从而有效减轻关节

【基金项目】国家自然科学基金项目(81973661)

【作者简介】王雨欣,女,硕士研究生,主要从事中西医结合治疗风湿免疫疾病的临床研究工作

【通信作者】王玲,主任医师,硕士研究生导师;E-mail:lx_666@126.com

炎症,抑制骨质破坏,延缓疾病进展。因其副作用较少,患者的临床依从性增加,从而病情得到有效控制,病残的发生也相应减少。然而,随着生物制剂临床应用人群的扩大和临床数据的积累,仍有相当比例的 RA 患者症状持续且难以控制。研究^[4]显示,高达 40% 的 RA 患者对 TNF- α 抑制剂治疗无应答,这一问题使得这些患者面临着更高的残疾风险和更差的生活质量。

中西医结合治疗 RA 展现出显著的临床优势。课题组前期研究^[5]发现,“内生痰湿”在 RA 发生发展过程中起着重要作用,为 RA 的内在病机,具体表现为脾失健运湿聚成痰,痰湿壅塞骨节经络、阻滞气血运行,则为痹。生物制剂的起效依赖于药物有效成分随气血精准抵达病所,而痰湿阻滞可影响药物分布与靶点结合效率,降低局部药物浓度及生物利用度,致生物制剂应答不佳。痰湿者常伴有肥胖、胰岛素抵抗等临床症状,同时其体内促炎性细胞因子持续升高,此类微环境可激活免疫抑制通路,削弱生物制剂对特定靶点的拮抗效应,甚至诱发耐药性。因此,本文基于“内生痰湿”理论探讨生物制剂治疗 RA 应答不佳的可能机制,提出中西医结合的临床治疗策略,为优化 RA 临床疗效提供新思路。

1 “内生痰湿”是 RA 发生发展的内在病机

《素问·痹论》首次提出:“风寒湿三气杂至,合而为痹也。”RA 可归属于中医学“痹证”,其病机演变与湿邪密切相关。自然界中的湿邪侵犯人体四肢关节,此为外湿袭表。脾为后天之本,主运化水湿,若外感寒湿之邪,外湿困脾,则脾失健运,水湿内停,聚湿成痰,故“内生痰湿”。痰湿既成,机体往往在初始脾虚失运、痰湿内生的基础上,进一步出现气血运行不畅的病机转变,逐渐演化为痰瘀互结等复杂证候。汪昂言“肥人多痰而经阻,气不运也”,痰湿可阻碍血行,引发血行不畅,“痰壅其脉,血不能行”(《读医随笔》),而发为痰湿、气滞、血瘀胶结之证^[6]。外湿伤脾则内湿生,内湿又加重脾虚,导致外湿蓄积,湿聚成痰,痰湿阻滞气血经络,引发痹痛。《丹溪治法心要》中首次提出“肥白人多痰湿”,《张氏医通》亦言“膏粱过厚之人每多痰”,均说明肥胖是痰湿证的典型临床特征。Hallajzadeh 等^[7]分析了加拿大 200 例 RA 患者(29% 的患者病程<2 年),发现早期 RA 患者肥胖率[体质量指数(BMI) ≥ 30 kg/m²]高达 34%。李学义^[8]研究证明,痰湿与 RA 疾病活动度呈正相关,提示 RA 患者的痰湿程度越重,疾病活动度越高。以上结果皆可证明,肥胖是“内生痰湿”的外在表现,而“内生痰湿”又是 RA 发生发展的内在病机。

2 导致生物制剂应答不佳的因素

2.1 药物 根据作用机制,生物制剂可分为 TNF- α 抑

制剂、白细胞介素(IL)-6 受体拮抗剂、IL-1 受体拮抗剂、B 细胞耗竭剂、T 细胞阻断剂等^[9]。当改善病情的抗风湿药物(DMARDs)耐受或无效时首选 TNF- α 抑制剂^[10]。TNF- α 抑制剂通过与 TNF- α 结合,阻止其与细胞表面的 TNF 受体结合,从而阻断 TNF- α 的生物学活性,减轻炎症反应。除此之外,在 RA 的发病过程中,IL-6 可以促使体内的 B 细胞和辅助性 T(Th)17 细胞活化,增加骨吸收,促进骨破坏^[11]。IL-6 受体拮抗剂通过阻断 IL-6 与其受体的结合,抑制 IL-6 介导的信号转导通路,从而发挥多种治疗作用。

2.1.1 免疫原性 免疫原性是指药物(尤其是生物制剂)作为抗原诱导机体产生抗药物抗体(ADAs)的能力。ADAs 与药物结合后,可中和药物活性,降低血药浓度,导致原发性或继发性失应答;还会诱导免疫反应,引发输液反应、过敏反应或自身抗体相关副作用^[12]。研究^[13]表明,ADAs 阳性患者的基于红细胞沉降率的 28 个关节疾病活动度评分(DAS28-ESR)缓解率更低,C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)水平更高,说明 ADAs 通过降低药物浓度间接导致相关的临床反应丧失。

2.1.2 旁路激活途径 旁路激活途径是生物制剂应答不佳的重要因素。例如,TNF- α 抑制剂能有效阻断 TNF- α 信号通路,但在一些患者中,可能存在旁路激活途径,即使 TNF- α 被抑制,其他细胞因子仍可激活核因子 κ B(NF- κ B)等通路,从而维持炎症反应。亦有研究^[14]发现,与 Th1 和 Th17 细胞相比,前 Th17(ex-Th17)细胞具有更广泛的细胞因子功能,表现出更高的存活率、更活跃的细胞因子释放能力,并且能抵抗调节性 T 细胞的抑制作用,故在自身免疫中发挥致病作用;ex-Th17 细胞由于不再产生 IL-17,因此不被靶向 IL-17 的药物抑制,也就是说,IL-17 抑制剂对其无效。

2.1.3 受体表达异常 生物制剂应答不佳与受体表达异常密切相关,TNF- α 抑制剂发挥作用需与细胞表面的 TNF- α 受体(TNFR)结合。研究^[15]显示,TNFR 基因发生常染色体显性(AD)突变时,特别是 55-kD TNF 受体的突变,可导致受体在细胞内滞留,或使能与 TNF 结合的可溶性 TNF 受体(sTNFR)水平降低。由于 TNF- α 抑制剂可结合的 TNFR 数量减少,导致其无法充分阻断 TNF- α 与 TNFR 的相互作用,进而使得 TNF- α 介导的炎症信号通路持续激活,炎症反应也因此难以得到有效控制。

2.1.4 药代动力学差异 药代动力学差异主要源于患者个体差异(如体质量、代谢率、Fc γ 受体多态性),这些差异影响了药物的分布和清除率,从而导致血药浓度不足。

2.2 肥胖 肥胖与 RA 患者症状的严重程度及残疾率

升高相关。肥胖的 RA 患者临床疾病活动度通常较高。肥胖不仅与慢性疼痛、阿片类药物使用率升高及炎症标志物水平升高相关,还降低了体格检查结果的准确性^[16]。研究^[17]显示,肥胖(BMI ≥ 30 kg/m²)是早期 RA 治疗效果不佳的风险因素。除此之外,肥胖亦可导致非编码 RNA(ncRNA)介导的表观遗传改变,进而增加机体对自身免疫和炎症通路的易感性^[18]。由此可见,肥胖是生物制剂应答不佳的重要因素。

3 基于“内生痰湿”探讨生物制剂应答不佳

3.1 脾虚为本,痰湿内蕴 RA 患者脾虚为本,痰湿内蕴。《黄帝内经素问集注》云:“脾主运化水谷之精以生养肌肉,故主肉,所以主一身之肥瘦。”《万氏家传广嗣纪要》提到:“补羸女则养血壮脾。”上述说明脾为后天之本,可化水谷精微为气血,气血充盈,则营卫二气可在体内顺畅流通,从而滋养全身,尤其能使肌肉得到充分的营养。脾虚则会导致肌肉失养、气血痹阻,进而出现“药力不及”现象,即机体对药物的吸收运化能力下降,使得药物难以发挥最佳效果。现代医学研究^[19]表明,正虚状态下,患者常表现为免疫抑制、能量代谢障碍以及免疫细胞的疲乏。这种免疫调节失衡不仅影响了生物制剂的疗效,还可能导致机体对生物制剂产生不良反应,进一步加重病情。另外,脾虚痰湿与肠道微生态失衡密切相关,从而影响 RA 进展^[20]。

脾虚则湿盛,湿聚则成痰。在 RA 病程进展中,患者脂肪组织增生与“内生痰湿”的逐步蓄积呈正相关。白色脂肪组织分泌的脂联素、瘦素等脂肪细胞因子,通过调节 Th1/Th2 细胞平衡,激活 NF- κ B 信号通路,进而促进滑膜细胞异常增殖与血管翳形成;同时,这些细胞因子协同其他炎症介质,共同介导骨破坏、软骨降解及心血管系统等多维度的病理损伤,加速 RA 疾病进展。^[5]白色脂肪并非单纯的惰性能量储备组织,而是具备内分泌功能的代谢调节组织。其分泌谱涵盖脂肪因子、细胞因子、趋化因子及多种生物活性蛋白,如抵抗素、内脂素等,通过旁分泌、自分泌及内分泌途径参与机体能量代谢、免疫调节及炎症反应。临床研究^[21]显示,RA 合并肥胖患者在接受单一生物制剂治疗后,常出现治疗应答不足、远期预后欠佳、临床缓解率显著低于非肥胖人群,且不良反应发生率呈上升趋势。该现象提示,肥胖患者体内痰湿壅盛的病理状态,可能对生物制剂的临床疗效产生负面调控作用^[22]。

一项 meta 分析^[23]表明,RA 患者血清抵抗素水平显著升高,是潜在的疾病标志物和治疗靶点。相关研究^[24]亦显示,内脂素在 RA 关节炎症及破坏中起重要作用,可激活炎症通路,促使滑膜成纤维细胞产生 TNF- α 、IL-1、IL-6 等炎症因子及基质金属蛋白酶(MMPs)。

Gómez 等^[25]研究发现,脂肪因子参与 RA 发病,可作用于滑膜、软骨、骨骼及免疫细胞等组织和细胞。在克罗恩病、溃疡性结肠炎等慢性炎症性疾病中,患者血清趋化素(chemerin)水平显著升高,且与超敏 CRP、IL-6、TNF- α 等炎症介质水平呈正相关。用 chemerin 蛋白孵育人滑膜细胞后,IL-8、TNF- α 、IL-1 β 等促炎性细胞因子表达上调^[26]。炎症因子的升高,与 RA 患者对生物制剂应答不佳的免疫表型高度吻合,提示痰湿可能通过调控免疫细胞分化,导致 TNF- α 抑制剂耐药。由此可见,“内生痰湿”为生物制剂应答不佳的重要因素,且脾虚肥胖患者更易出现生物制剂应答不佳。

3.2 久病难去,痰瘀互结 RA 患者脾虚痰湿内生,随着病情的发展,加重脉道痹阻,导致关节肿胀疼痛加重,出现皮肤瘀斑及皮下结节形成瘀血;瘀血反过来又阻碍气血津液的正常运行,久病入络,经络凝滞,痰瘀互结,形成恶性循环。

RA 患者瘀的成因主要可分为 3 个方面:首先,痰湿黏滞重浊,阻碍气血流通,致血液运行缓慢,瘀滞脉内,形成瘀血;其次,气虚推动无力亦可导致瘀血,脾虚气弱,气血生化不足且统血无力,形成因虚致瘀;最后,外邪侵袭也是其重要因素,风寒湿邪久留体内,损伤脉络,血络受损则血溢脉外,则成瘀。

现代医学研究^[27]发现,RA 患者体内的血瘀状态可能与血管新生及血管翳的形成密切相关,并造成炎症的进展和骨关节的破坏。血管翳不断侵蚀关节软骨和骨组织,同时也阻碍了生物制剂等药物的渗透,使其难以到达病变部位发挥作用。生物制剂难以化解已经形成的痰瘀病理产物,故对晚期关节畸形效果有限。

4 中西医结合临床治疗策略

目前,针对生物制剂应答不佳的 RA 患者,现代医学领域常采用的策略主要包括更换不同靶点的生物制剂或靶向合成 DMARDs(tsDMARDs)。然而,这些方法存在一定的局限性。一方面,更换药物可能面临新的药物不良反应,且治疗成本较高;另一方面,联合治疗虽然在一定程度上可能提高疗效,但也增加了感染等并发症的风险。研究^[28]显示,长期使用免疫抑制剂和生物制剂可能导致感染风险增加和其他不良反应。中医药在痹证治疗中积累了数千年的临床经验和理论体系,为突破生物制剂应答不佳困境提供了全新视角。

由上述可知,“内生痰湿”作为 RA 的内在病机,亦为生物制剂应答不佳的重要原因。“内生痰湿”理论有别于传统外感风寒湿邪作为痹证的病因简单探讨,而是探寻其内在联系,将湿邪分为内湿、外湿,湿邪停聚,则酿生痰浊,故痰湿内生。其中又可分虚实,痰湿阻滞经络关节,致关节肿胀、重着、麻木,甚至痰瘀互结者,

虽有脾虚基础,但标实更突出,治疗重在祛痰除湿,佐以通络止痛。素体体虚,复感外邪,内外合邪,致湿邪困脾,肌肉四肢失养,出现肌肤尽痛、四肢瘦削、痿弱无力等,为本虚标实,治疗重在健脾益气,佐以扶正固本。

4.1 健脾益气,扶正固本 若患者出现四肢多关节持续肿痛,伴明显晨僵,日久关节畸形,活动受限,痿弱无力,消瘦体寒,舌淡嫩、苔白,脉沉缓,其治疗重在健脾益气,佐以散寒除湿、通络止痛,方用补中益气汤合葛根汤加减。

现代药理学研究^[29]显示,补中益气汤中核心药物黄芪的提取物黄芪多糖(APS)能够降低促炎性细胞因子的表达,这一机制可能与IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等表达有关。葛根中提取的葛根素属于异黄酮类化合物,可以发挥保护神经细胞、调节机体免疫、舒张血管以及抗氧化的作用^[30]。研究^[31]发现,葛根素可通过调节各种信号通路相关级联反应,抑制NF- κ B信号通路,下调相关细胞因子水平,降低TNF- α 和视黄醇结合蛋白4(RBP4)水平,进而影响脂代谢。

4.2 祛痰除湿,通络止痛 若患者表现为关节肿痛、重着、麻木,日久变形,形体肥胖,舌质暗、胖大、舌边齿痕,脉缓滑,其治疗以祛痰除湿、通络止痛为主,方用导痰汤加减。若患者兼有面色晦暗、肌肤甲错等症状,舌质紫暗或有瘀斑,则为痰瘀互结证,可加桃仁、红花、水蛭、僵蚕等活血化瘀之品。

现代药理学研究^[32]显示,导痰汤中陈皮的提取物通过激活腺苷一磷酸活化的蛋白质激酶(AMPK)信号通路来改善胰岛素抵抗。IL-21/IL-21R和Janus激酶/信号转导及转录活化因子(JAK/STAT)信号通路在RA发病中起着重要作用。刘中兵^[33]选用Wistar大鼠建立胶原诱导关节炎(CIA)模型,结果发现陈皮提取物川陈皮素能抑制IL-21受体表达,降低细胞内IL和MMPs浓度,抑制氧化应激反应和促炎性细胞因子表达,进而抑制炎症;其作用机制可能涉及JAK1/STAT3信号通路的调控,且呈现浓度依赖性,即浓度越高,效果越明显。体外实验研究^[34]亦显示,生半夏、清半夏、姜半夏及法半夏经水提取后,其提取物均能调控小鼠主动脉内皮细胞的炎症反应,有效抑制IL-6与TNF- α 的分泌,其中以清半夏的抗炎效果最为显著。

5 小结

RA严重威胁患者健康,尽管生物制剂疗效显著,但部分患者仍存在应答不佳的问题。痰湿是RA发病及生物制剂疗效欠佳的重要因素。从中医角度来看,脾虚生痰湿,阻碍气血运行与药物抵达病所;从西医角度来看,痰湿引发脂肪因子变化,干扰免疫调节,降低生物制剂效果。健脾、祛痰、除湿法能从多靶点调节免

疫、抑制炎症、改善病情,是改善生物制剂应答不佳的重要临床策略。综上,基于“内生痰湿”理论运用中药干预,有望改善RA患者生物制剂应答不佳的状况,为临床治疗提供新思路。

参考文献:

- [1] 林欣悦,秦懿慧,赵翡翠.乌头类药材抗类风湿关节炎作用机制研究进展[J/OL]. 中华中医药学刊, 2025 [2025-05-01]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20250421.1419.137.html>.
- [2] PARK E. Journal club review of "what is the persistence to methotrexate in rheumatoid arthritis, and does machine learning outperform hypothesis-based approaches to its prediction? "[J]. ACR Open Rheumatol, 2022, 4(3): 218-220.
- [3] SINGH J A, HOSSAIN A, TANJONG GHOGOMU E, et al. Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) failure: a Cochrane Systematic Review and network meta-analysis (NMA)[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 11(11): CD012437.
- [4] BODIO C, GROSSI C, PREGNOLATO F, et al. Personalized medicine in rheumatoid arthritis: How immunogenicity impacts use of TNF inhibitors[J]. Autoimmun Rev, 2020, 19(5): 102509.
- [5] 张杰.内湿(痰湿)在类风湿关节炎发病中的意义[J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(12): 105-107.
- [6] 喻松仁,王萍,舒晴,等.肥胖痰湿衍变规律探析[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(4): 1483-1485.
- [7] HALLAJZADEH J, SAFIRI S, MANSOURNIA M A, et al. Metabolic syndrome and its components among rheumatoid arthritis patients: A comprehensive updated systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2017, 12(3): e0170361.
- [8] 李学义.痰湿与类风湿关节炎疾病活动度的相关性研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学, 2017.
- [9] 王钰莹,高辉,段京莉.类风湿关节炎免疫治疗药物的作用机制和应用进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2019, 17(8): 13-17.
- [10] SMOLEN J S, LANDEWE R B M, BIJLSMA J W J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(6): 960-977.
- [11] RUIZ-LIMON P, ORTEGA R, ARIAS DE LA ROSA I, et al. Tocilizumab improves the proatherothrombotic profile of rheumatoid arthritis patients modulating endothelial dysfunction, NETosis, and inflammation[J]. Transl Res, 2017, 183: 87-103.
- [12] JANI M, ISAACS J D, MORGAN A W, et al. High frequency of antidrug antibodies and association of random drug levels with efficacy in certolizumab pegol-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the BRAGGS cohort [J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(1): 208-213.
- [13] MOOTS R J, XAVIER R M, MOK C C, et al. The impact of anti-drug antibodies on drug concentrations and clinical outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: Results from a multinational, real-world clinical practice, non-interventional study[J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0175207.
- [14] BASDEO S A, CLUXTON D, SULAIMANI J, et al. Ex-Th17 (nonclassical Th1) cells are functionally distinct from classical Th1 and Th17 cells and are not constrained by regulatory T cells [J]. J

- Immunol, 2017, 198(6): 2249-2259.
- [15] 尹讯章.RIPK1 基因突变致儿童 CRIA 综合征 1 例并文献复习[D]. 青岛:青岛大学, 2023.
- [16] POUDEL D, GEORGE M D, BAKER J F. The Impact of obesity on disease activity and treatment response in rheumatoid arthritis [J]. Curr Rheumatol Rep, 2020, 22(9): 56.
- [17] DUBOVYK V, VASILEIADIS G K, FATIMA T, et al. Obesity is a risk factor for poor response to treatment in early rheumatoid arthritis: a NORD-STAR study[J]. RMD Open, 2024, 10(2): e004227.
- [18] AUER E D, DE CARVALHO SANTOS D, DE LIMA I J V, et al. Non-coding RNA network associated with obesity and rheumatoid arthritis[J]. Immunobiology, 2022, 227(6): 152281.
- [19] 赖胜蓝, 钱军, 李可帅, 等. 基于“正虚伏毒”理论探讨乳腺癌的病机与治疗[J/OL]. 辽宁中医药大学学报, 2025[2025-05-01]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1543.R.20250408.1504.005.html>.
- [20] 骆文青, 李志宇, 段巧, 等. 从微生态失衡角度阐释“无湿不成痹”理论——以类风湿关节炎为例[J]. 浙江中医药大学学报, 2020, 44(2): 125-128, 158.
- [21] IANNONE F, LOPALCO G, RIGANTE D, et al. Impact of obesity on the clinical outcome of rheumatologic patients in biotherapy [J]. Autoimmun Rev, 2016, 15(5): 447-450.
- [22] BAKER J F, GEORGE M, BAKER D G, et al. Associations between body mass, radiographic joint damage, adipokines and risk factors for bone loss in rheumatoid arthritis[J]. Rheumatology (Oxford), 2011, 50(11): 2100-2107.
- [23] HUANG Q, TAO S S, ZHANG Y J, et al. Serum resistin levels in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis[J]. Clin Rheumatol, 2015, 34(10): 1713-1720.
- [24] AZAMAR-LLAMAS D, HERNÁNDEZ-MOLINA G, RAMOS-ÁVALOS B, et al. Adipokine contribution to the pathogenesis of osteoarthritis[J]. Mediators Inflamm, 2017, 2017: 5468023.
- [25] GÓMEZ R, CONDE J, SCOTECCE M, et al. What's new in our understanding of the role of adipokines in rheumatic diseases?[J]. Nat Rev Rheumatol, 2011, 7(9): 528-536.
- [26] KANEKO K, MIYABE Y, TAKAYASU A, et al. Chemerin activates fibroblast-like synoviocytes in patients with rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Res Ther, 2011, 13(5): R158.
- [27] 林章英, 汪元, 黄传兵, 等. 新风胶囊通过调控 miR-126-VEGF/PI3K/AKT 信号通路改善类风湿关节炎患者血瘀状态的作用机制研究[J]. 海南医学院学报, 2022, 28(7): 522-527, 538.
- [28] DA SILVA B C, LYRA A C, ROCHA R, et al. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(28): 9458-9467.
- [29] WEI X, MAO Y, CHEN Z, et al. Exercise-induced myocardial hypertrophy preconditioning promotes fibroblast senescence and improves myocardial fibrosis through Nrf2 signaling pathway[J]. Cell Cycle, 2023, 22(13): 1529-1543.
- [30] 徐贤思, 关美芹, 褚云娟, 等. 葛根素通过调控 NLRP3/Caspase-1 信号通路对细菌感染牙周炎大鼠的干预效果[J]. 中华医院感染学杂志, 2025, 35(10): 1472-1477.
- [31] 姚曼曼, 马丽亚, 张大伟, 等. 葛根素对多囊卵巢综合征作用机制的研究进展[J/OL]. 中药材, 2025[2025-04-27]. <https://doi.org/10.13863/j.issn1001-4454.2025.04.041>.
- [32] LEE G H, PENG C, PARK S A, et al. Citrus peel extract ameliorates high-fat diet-induced NAFLD via activation of AMPK signaling [J]. Nutrients, 2020, 12(3): 673.
- [33] 刘中兵. 川陈皮素抑制 IL-21/IL-21R 介导类风湿关节炎的炎症反应研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2020.
- [34] 周信, 张小荣, 张秋燕, 等. 生半夏及其炮制品对小鼠主动脉内皮细胞炎症因子分泌的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(10): 261-265.

编辑:马丽亚

收稿日期:2025-05-11