

中药复方治疗类风湿关节炎： 缓解病情抗风湿作用的探索研究专栏

[编者按] 类风湿关节炎 (RA) 是一种以慢性、侵蚀性关节炎为主要特征的自身免疫性疾病，控制病情活动、延缓骨破坏是其治疗核心。中医药在 RA 的长期管理中积累了丰富经验，展现出多靶点、多通路的独特优势。近年来，相关临床与基础研究的质量与深度不断提升，为揭示中药复方的作用机制及精准应用提供了新视角。

鉴于此，本刊特设“中药复方治疗类风湿关节炎：缓解病情抗风湿作用的探索研究”专栏，旨在系统梳理该领域的前沿进展。本专栏所辑录的研究，以 RA 为治疗范本，从不同维度展现了中药复方的缓解病情抗风湿作用：中药复方治疗 RA 不仅关注客观炎症指标的改善，也注重患者整体感受与生活质量的提升；其作用机制涉及免疫调节、炎症抑制、信号通路调控等多方面，体现了中西医结合、病证结合的治疗思路。本专栏期望通过汇集这些探索性成果，为深化“中药复方-缓解病情抗风湿药”概念的认识、优化风湿病临床治疗方案、推动相关研究的临床转化提供科学参考与启发。

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2026.05.011

补肾治尫汤治疗类风湿关节炎肝肾不足证 炎症缓解结局临床预测模型的构建与验证

王子涵^{1,2}, 刘晓晶^{1,2}, 陈艳宇^{1,2}, 兰天仪^{1,2}, 杨惠岚^{1,2}, 于洪伟², 陶庆文², 徐愿²✉

1. 北京中医药大学, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029; 2. 中日友好医院

[摘要] **目的** 基于代谢组学的炎症缓解程度构建补肾治尫汤治疗类风湿关节炎 (RA) 肝肾不足证患者炎症缓解结局的临床预测模型，并进行模型验证。**方法** 采用前瞻性队列研究，选取 60 例 RA 肝肾不足证患者，均给予补肾治尫汤联合常规剂量的传统合成改善病情抗风湿药口服，疗程为 12 个月。收集临床相关资料，以治疗后 28 个关节疾病活动度 (DAS28) 评分较治疗前的变化值 (Δ DAS28 评分) 作为主要结局指标及分组依据。治疗前采集外周血检测血浆代谢物，使用差异性检验和最小绝对收缩和选择算子 (LASSO) 回归分析初步筛选差异代谢物，进一步使用机器学习算法筛选核心代谢物组合，根据核心代谢物组合的表达水平计算出新的代谢物指数，即基于标准化代谢物的炎症缓解评分 (Met-IRS)，并判别其临床适用性。结合临床特征和 Met-IRS 构建临床预测模型，并评价模型效能。**结果** 60 例患者中 Δ DAS28 评分 ≥ 0.27 分纳入炎症高缓解组， Δ DAS28 评分 < 0.27 分纳入炎症低缓解组，每组 30 例。炎症高缓解组较炎症低缓解组甲氨蝶呤使用频率更高，类风湿因子 (RF) 阳性率更低 ($P < 0.05$)。共筛选得到 7 种核心代谢物的最佳组合 (包括芒果酸、脂肪酸-羟基脂肪酸酯 40:6、脂肪酸-羟基脂肪酸酯 18:0、脂肪酸-羟基脂肪酸酯 36:1、葡萄糖神经酰胺、溶血磷脂酰胆碱 22:5、孕烷三醇酮)。计算所得 Met-IRS 可整体概括差异代谢物特征，具有临床适用性，且炎症高缓解组 Met-IRS 高于炎症低缓解组，Met-IRS 与患者炎症高缓解结局呈正相关关系 ($P <$

基金项目: 国家自然科学基金 (82474459, 82474275); 北京中医药大学研究生自主科研课题 (ZJKT2024018)

✉ 通讯作者: xuyuan2004020@163.com

0.05)。基于变量 Met-IRS、是否使用甲氨蝶呤、是否使用来氟米特、是否 RF 阳性构建“RA 治疗炎症缓解 (Cj-RTRM)”临床预测模型,经模型效能验证其具有临床预测能力,且受试者工作特征曲线下面积 (AUC) 为 0.880、灵敏度 0.967、特异度 0.700、约登指数 0.667。**结论** 基于 Met-IRS 构建的临床预测模型 Cj-RTRM 可有效预测补肾治尫汤治疗 RA 患者的临床炎症缓解结局,并精准识别补肾治尫汤治疗的优势人群,可为炎症动态监测、靶向管理及中医药优势人群的识别提供指导性证据。

[关键词] 类风湿关节炎;肝肾不足证;炎症;代谢组学;机器学习;临床预测模型;补肾治尫汤

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种以侵蚀性关节炎为特征的自身免疫性疾病,典型病理改变为滑膜炎与血管翳形成,可导致关节软骨及骨进行性破坏^[1],全球患病率约为 0.46%^[2]。控制炎症反应是 RA 治疗的关键,焦树德教授创立的经验方补肾治尫汤对 RA 肝肾不足证疗效确切,前期研究表明该方具有明确的抗炎及抗骨破坏作用^[3-4]。近年来医学领域内普遍认为,可根据 RA 患者治疗前后的病情进展情况和炎症控制水平,筛选出对特定治疗方案反应性更佳的优势人群,进而总结其共有特征,为临床精准治疗提供依据。然而核心特征的选择存在一定的局限性,单纯临床指标如类风湿因子 (RF) 或抗环瓜氨酸肽抗体 (anti-CCP) 等在血清学阴性或合并其他风湿免疫病的患者中敏感性或特异性不足^[5],因此需要探索新型生物标志物来筛选对特定治疗方案反应良好的优势人群。

代谢组学研究揭示出脂质、葡萄糖及氨基酸等代谢物在 RA 发生发展中发挥了重要作用^[6],其检测技术的进步为建立代谢表型与临床结局的直接关联提供了新途径^[7]。本研究采用前瞻性队列研究方法,以公认的 RA 疗效评价指标 28 个关节疾病活动度 (DAS28) 评分作为补肾治尫汤治疗 RA 肝肾不足证患者的主要结局指标,结合代谢组学与常规临床指标,初步构建补肾治尫汤治疗 RA 肝肾不足证炎症缓解结局临床预测模型,从代谢组学角度识别补肾治尫汤治疗 RA 的优势人群特征,并解析实现了炎症较好缓解的患者特征,为 RA 炎症缓解结局的动态监测和中西医结合个体化管理提供依据。本研究已获得中日友好医院临床研究伦理委员会审批 (批件号:2020-133-K86)。

1 临床资料

1.1 诊断及辨证标准

西医诊断标准参照美国风湿病学会 (ACR) 和欧洲抗风湿病联盟 (EULAR) 联合制定的 RA 诊断标准^[8]。

中医辨证参照《类风湿关节炎病证结合诊疗指南》^[9]中肝肾不足证标准制定。主症:关节疼痛,肿大或僵硬变形;腰膝酸软或腰背酸痛。次症:足跟痛;眩晕耳鸣;潮热盗汗;尿频、夜尿多。舌脉:舌红、苔白或少苔,脉细数。具备主症 2 项,或主症 1 项加次症 2 项,结合舌脉,即可诊断。

1.2 纳入标准

1) 符合西医诊断及中医辨证标准;2) 年龄 18~75 岁;3) 自愿参加本研究并签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 合并其他风湿性疾病或免疫系统疾病;2) 存在严重肝、肾器官损伤;3) 因 RA 导致严重关节功能障碍,如关节畸形或活动受限;4) 纳入研究前 3 个月内使用过与治疗 RA 相关的中药汤剂 (除本方外)、中成药、生物制剂、小分子靶向药物或糖皮质激素;5) 存在精神障碍或不能正常沟通情况。

1.4 脱落标准

1) 自行退出本研究;2) 失访;3) 不能配合完成研究指标的观察。

1.5 剔除标准

1) 研究期间合并其他风湿性疾病的发生;2) 未规律使用治疗药物;3) 研究所需的相关资料不全。

1.6 一般资料

本研究为前瞻性队列研究,研究队列中患者来自中日友好医院中医风湿病科开展的一项随机对照试验 (RCT)^[3]。采用随机数字表法,从 RCT 试验组队列 [使用补肾治尫汤联合传统合成改善病情抗风湿药 (cDMARDs)] 中抽取 60 例 RA 肝肾不足证患者进行本研究。本研究治疗方案同步于该 RCT 研究,观察指标有所不同。

样本量的确定遵循“events-per-variable”原则,预计有 3~5 个候选变量与结局事件的发生有关,根据每个候选变量至少对应 10 例事件 (即结局事件发生例数) 的经验准则,估算所需最小样本量为 30~50 例。为保证模型稳健性与统计效能,本研究选择纳入 60 例患者。

2 方法

2.1 干预方式

所有患者给予补肾治尫汤联合常规剂量的 cDMARDs 口服, 疗程为 12 个月, 治疗期间不调整中药处方组成。补肾治尫汤组成: 续断 20 g, 补骨脂 12 g, 熟地黄 25 g, 淫羊藿 12 g, 骨碎补 12 g, 桂枝 12 g, 白芍 12 g, 麻黄 6 g, 姜黄 12 g, 麸炒白术 12 g, 知母 12 g, 防风 12 g, 黑顺片 10 g, 甘草 6 g。每次 200 ml, 每日 2 次, 餐后 30 min 口服。中药饮片购自中国北京同仁堂(集团)有限责任公司, 由中日友好医院药学部统一煎煮, 每袋 200 ml。

cDMARDs 依据临床常规剂量口服, 其中甲氨蝶呤片每次 7.5~15 mg、每周 1 次, 上海上药信谊药厂有限公司, 国药准字: H31020644; 来氟米特片每次 10~20 mg、每日 1 次, 美罗药业股份有限公司, 国药准字: H20223506; 硫酸羟氯喹片每次 200 mg、每日 2 次, 福建海西新药创制股份有限公司, 国药准字: H20234411; 艾拉莫德片每次 25 mg、每日 2 次, 海南先声药业有限公司, 国药准字: H20110084。研究期间患者不得使用与 RA 治疗相关的生物制剂、小分子靶向药物或糖皮质激素。

2.2 观察指标与方法

2.2.1 临床资料收集 治疗前后收集患者临床资料, 包括性别、年龄、体质量指数(BMI)、吸烟及饮酒史、病程、cDMARDs 使用情况、疼痛视觉模拟量表(VAS)评分、健康评估问卷残疾指数(HAQ-DI)^[10]评分, 以及实验室检验指标 RF、anti-CCP、C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)。所有实验室检验指标均在中日友好医院检验科检测。

同时于治疗前后记录患者压痛关节数(TJC)和肿胀关节数(SJC), 依据 0~100 分量表进行医生总体评估(PGA), 并计算 DAS28 评分^[11]。DAS28 评分 = $0.56 \times \text{SQRT}(\text{TJC}) + 0.28 \times \text{SQRT}(\text{SJC}) + 0.36 \times \text{LN}(\text{CRP} + 1) + 0.014 \times \text{PGA} + 0.96$ (注: SQRT 代表平方根函数, LN 代表自然对数函数)。

以治疗 12 个月后 DAS28 评分较治疗前的变化值作为主要结局指标, 判断患者的炎症进展或缓解程度。DAS28 评分变化值(Δ DAS28 评分) = 治疗前 DAS28 评分 - 治疗 12 个月后 DAS28 评分。 Δ DAS28 评分越大, 表明治疗后患者疾病活动度越低、全身炎症改善程度越高。主要结局事件根据患者 Δ DAS28 评分进行二分类变量转换, 根据 Δ DAS28 评分的中位数, 将 Δ DAS28 评分较大的患者纳入炎

症高缓解组, Δ DAS28 评分较小的患者纳入炎症低缓解组, 并将 RA 炎症高缓解作为本研究的主要阳性结局事件。

2.2.2 血浆代谢物分析 治疗前采集患者外周血浆样本, 采用液相色谱-质谱仪(LC-MS, 型号: Triple Quad 5500+, 美国 AB Sciex 公司)按照仪器说明书分离收集血浆, 并使用高分辨率串联质谱仪(型号: Q-Exactive, 美国 Thermo Fisher 公司)检测血浆代谢物。质谱数据使用 XCMS 4.3.1 软件进行预处理, 包括峰选择、峰分组、保留时间校正、二次峰分组、同位素和加合物的注释。根据人类代谢组数据库(HMDB, <https://hmdb.ca>)对检测出的血浆代谢物进行鉴定, 并以 OmicStudio 内部数据库(<https://www.omicstudio.cn/home>)验证代谢物注释。

2.2.3 核心代谢物筛选 1) 差异代谢物初步筛选。将鉴定所得代谢物水平经自然对数转换, 供后续分析使用。使用差异性检验, 依据 $P < 0.05$ 且 $\text{FC} > 1.2$ 限定标准, 初步筛选出炎症高缓解组和炎症低缓解组患者间存在统计学差异的代谢物。使用最小绝对收缩和选择算子(LASSO)回归分析^[12], 从初步筛选的差异代谢物中确定与炎症缓解结局紧密相关的关键差异代谢物。在 LASSO 回归分析中, 将炎症缓解情况的二分类结局作为因变量、差异代谢物作为自变量进行模拟分析, 以十折交叉验证确定最优正则化参数 λ (λ), 计算得到最小交叉验证误差对应的 λ 值 ($\lambda_{\min}$), 结果保留为 $\lambda_{\min}$ 对应的具有非零系数的最简特征变量集。

2) 核心代谢物组合筛选。将经 LASSO 回归分析筛选得到的关键差异代谢物作为备选核心代谢物, 依次使用基于机器学习随机森林算法的 Boruta 方法、SHapley Additive exPlanations (SHAP) 方法^[13]以及结合交叉验证的逐步正向选择法, 判别与炎症缓解结局关联最紧密的核心代谢物组合。机器学习随机森林算法模型在 Python 环境中使用 XGBoost (V 2.0.1)、LightGBM (V 3.2.1)、scikit-learn (V 1.1.3)、SHAP (V 0.43.0) 实现。

2.2.4 核心代谢物指数计算及临床适用性评价

根据筛选得到的核心代谢物组合的表达水平, 为便于临床使用与后续分析, 本研究重新整合相关数据并定义一个新的代谢物指数, 即基于标准化代谢物的炎症缓解评分 (Met-IRS)。其通过对每种核心代谢物的表达水平进行标准化和加权, 并将 SHAP 方法计算得出的重要性得分值作为权重值

(w)，根据公式^[14]计算： $\text{Met-IRS} = \sum_{i=1}^n w_i \cdot \frac{x_i - \mu_i}{\sigma_i}$ ，

x_i 表示第*i*个代谢物的实测值， μ_i 和 σ_i 分别为该代谢物在基线或参考群体中的均值和标准差， w_i 表示第*i*个代谢物在临床预测模型中的权重值，反映对于炎症缓解结局的相对重要性。并采用箱线图分析 Met-IRS 在不同炎症缓解结局组患者中的差异。

为确定 Met-IRS 的临床适用性、观察 Met-IRS 是否可以较好地预测患者炎症缓解情况，进一步对 Met-IRS 进行临床适用性评价。具体采用三种评价方法：1) 根据 Met-IRS 百分位数及对应的炎症缓解结局，勾勒散点图并绘制炎症高缓解结局患者的 Met-IRS 累积概率曲线。2) 采用单变量逻辑回归算法 (LR) 分析，将 Met-IRS 作为自变量，炎症缓解结局作为因变量，计算优势比 (OR) 和 95% 置信区间 (CI)，得出 Met-IRS 与炎症高缓解结局的相关关系。3) 参照研究队列中所有患者的 Met-IRS 结果，按照 Met-IRS 在队列中的四分位数 (P_{25} 、 P_{50} 、 P_{75}) 将患者分为 Q1 (P_0 , P_{25})、Q2 (P_{25} , P_{50})、Q3 (P_{50} , P_{75})、Q4 (P_{75} , P_{100}) 四组，以 Q1 (P_0 , P_{25}) 区间作为参考对照 (Ref.)，以出现炎症高缓解为结局事件，进行趋势性检验，计算 OR 和 95% CI。

2.2.5 临床预测模型的构建与模型效能评价 使用多因素 LR 算法构建补肾治尫汤治疗 RA 肝肾不足证患者炎症缓解结局的临床预测模型，以 Met-IRS 及患者所有临床指标为自变量，以炎症缓解结局为因变量 (设炎症低缓解为 0、炎症高缓解为 1)，效应量以 OR 和 95% CI 报告，若 $OR > 1$ 且 95% CI 的下限 > 1 则判定为正相关，若 $OR < 1$ 且 95% CI 的上限 < 1 ，则判定为负相关。具体实施时，先后构建 2 个临床预测模型：模型 1 使用所有临床指标构建，命名为“临床模型”；模型 2 在模型 1 的基础上添加 Met-IRS，命名为“RA 治疗炎症缓解 (Cj-RTRM) 模型”。

针对新构建的 Cj-RTRM 模型，评价模型效能以确定该模型是否能准确预测 RA 患者的炎症缓解结局。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线下面积 (AUC) 和校准曲线分别评价模型的区分度和校准度，临床决策曲线 (DCA) 评价模型的临床适用性，以 R 4.1.1 软件绘制彩色列线图实现临床预测模型的解释及可视化^[15]。在不同模型比较中，采用 DeLong 法检验不同模型 AUC 差异的显著性^[16]，利用净重新分类改善指数 (NRI) 比较不同模型的准确性^[17]。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。计量资料符合正态分布以均值±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，方差齐采用独立样本 *t* 检验，方差不齐采用 Welch's *t* 检验；非正态分布以中位数 (四分位数) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示，采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料以例数、百分比表示，采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关性检验评估两个变量之间的关系，衡量相关性的强度 (r ， $-1 < r < 1$)， r 值越接近 0 表示相关性越弱。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者临床特征比较

60 例患者治疗前平均 DAS28 评分为 (3.54±0.70) 分，治疗后平均 DAS28 评分为 (3.27±0.64) 分，治疗后疾病活动度较治疗前改善 ($P < 0.05$)。患者 Δ DAS28 评分为 0.27 (0.15, 0.47) 分，根据中位数确定所有患者治疗后的炎症缓解结局，将 Δ DAS28 评分 ≥ 0.27 分纳入炎症高缓解组 [平均 Δ DAS28 评分为 0.44 (0.32, 0.56) 分]， Δ DAS28 评分 < 0.27 分纳入炎症低缓解组 [平均 Δ DAS28 评分为 0.17 (-0.04, 0.22) 分]，每组 30 例。表 1 示，炎症高缓解组较炎症低缓解组甲氨蝶呤使用频率更高，RF 阳性率更低 ($P < 0.05$)。

3.2 核心代谢物筛选结果

3.2.1 差异代谢物的初步筛选 本研究检测出患者外周血血浆代谢物共 774 种，将上述代谢物进行炎症高缓解组和炎症低缓解组组间差异性检验，初步获得两组共 77 种代谢物差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。LASSO 回归分析结果显示，共获得 26 种与炎症缓解结局紧密相关的关键差异代谢物，具体见图 1。

3.2.2 基于随机森林算法的核心代谢物组合筛选 将初步筛选出的 26 种关键差异代谢物作为备选核心代谢物，通过随机森林算法进一步确定核心代谢物组合。首先，利用 Boruta 方法识别备选核心代谢物与炎症缓解结局的关联程度。Boruta 方法依托于随机森林算法，在计算过程中可为每种代谢物变量生成对应的“影子变量”，随后计算每个变量 (包括代谢物变量及影子变量) 的重要性得分，以自动实现核心代谢物选择。图 1 示，共筛选得到 11 种与炎症缓解结局关联程度相对较高的核心代谢物，分别为酰基肉碱 10 : 1、酰基肉碱 14 : 2、葡

表 1 两组类风湿关节炎肝肾不足证患者临床特征比较

Table 1 Comparison of clinical characteristics between two groups of rheumatoid arthritis patients with liver and kidney deficiency syndrome

项目	炎症高缓解组 (30 例)	炎症低缓解组 (30 例)	P 值
年龄/岁, $\bar{x}\pm s$	61.00±9.05	60.90±9.90	0.968
BMI/kg·m ⁻² , $\bar{x}\pm s$	22.94±1.49	23.00±1.40	0.881
HAQ-DI 评分/分, $\bar{x}\pm s$	0.92±0.25	0.89±0.24	0.695
PGA/分, $\bar{x}\pm s$	41.33±25.43	48.67±25.46	0.260
治疗前 DAS28 评分/分, $\bar{x}\pm s$	3.57±0.69	3.52±0.72	0.816
治疗后 DAS28 评分/分, $\bar{x}\pm s$	3.13±0.62	3.40±0.65	0.109
性别/例 (%)			0.774
女	22 (73.33)	21 (70.00)	
男	8 (26.67)	9 (30.00)	
有吸烟史/例 (%)	7 (23.33)	12 (40.00)	0.165
有饮酒史/例 (%)	10 (33.33)	11 (36.67)	0.787
药物使用情况/例 (%)			
甲氨蝶呤	29 (96.67)	18 (60.00)	0.001
来氟米特	5 (16.67)	8 (26.67)	0.347
硫酸羟氯喹	6 (20.00)	7 (23.33)	0.754
艾拉莫德	16 (53.33)	19 (63.33)	0.432
RF 阳性/例 (%)	22 (73.33)	29 (96.67)	0.011
anti-CCP 阳性/例 (%)	29 (96.67)	25 (83.33)	0.085
病程/年, $M(P_{25}, P_{75})$	7.00 (5.00, 10.00)	6.50 (5.00, 9.25)	0.676
ESR/mm·h ⁻¹ , $M(P_{25}, P_{75})$	24.50 (12.75, 44.50)	23.00 (17.75, 46.50)	0.994
CRP/mg·L ⁻¹ , $M(P_{25}, P_{75})$	11.40 (2.78, 20.50)	11.95 (5.03, 18.38)	0.589
疼痛 VAS 评分/分, $M(P_{25}, P_{75})$	3.00 (3.00, 4.00)	3.00 (2.75, 5.00)	0.945
TJC/个, $M(P_{25}, P_{75})$	3.50 (3.00, 6.00)	4.00 (3.00, 6.00)	0.626
SJC/个, $M(P_{25}, P_{75})$	2.00 (0.00, 4.00)	2.00 (0.00, 4.00)	0.644

注: BMI, 身体质量指数; HAQ-DI, 健康评估问卷残疾指数; PGA, 医生总体评估; DAS28, 28 个关节疾病活动度; RF, 类风湿因子; anti-CCP, 抗环瓜氨酸肽抗体; ESR, 红细胞沉降率; CRP, C 反应蛋白; VAS, 视觉模拟量表; TJC, 压痛关节数; SJC, 肿胀关节数。

葡萄糖神经酰胺、孕烷三醇酮、溶血磷脂酰胆碱 22 : 5、十六碳二烯酸、酰基肉碱 16 : 2、脂肪酸-羟基脂肪酸酯 18 : 0、脂肪酸-羟基脂肪酸酯 36 : 1、脂肪酸-羟基脂肪酸酯 40 : 6、芒果酸。

其次, 针对 Boruta 方法筛选得到的 11 种核心代谢物, 使用 SHAP 方法计算每种代谢物对于炎症缓解结局的贡献度, 以获得每种核心代谢物独立的重要性得分。表 2 示, 将 11 种核心代谢物的重要性得分按从高到低排序, 芒果酸得分最高, 酰基肉碱 16 : 2 得分最低。

最后, 在上述 11 种核心代谢物重要性得分基础上, 使用结合交叉验证的逐步正向选择法, 判别代谢物与炎症缓解结局的关联程度, 从而确定与炎症缓解结局关联最紧密的核心代谢物组合。图 2 示, 随着代谢物变量的添加, 算法模型的性能逐渐提升并无限趋近于 1, 终止计算循环, 最终获得核心代谢物组合, 包含芒果酸、脂肪酸-羟基脂肪酸

酯 40 : 6、脂肪酸-羟基脂肪酸酯 18 : 0、脂肪酸-羟基脂肪酸酯 36 : 1、葡萄糖神经酰胺、溶血磷脂酰胆碱 22 : 5、孕烷三醇酮共 7 种代谢物。其中, 在炎症高缓解组中, 芒果酸、脂肪酸-羟基脂肪酸酯 40 : 6、脂肪酸-羟基脂肪酸酯 18 : 0、脂肪酸-羟基脂肪酸酯 36 : 1 呈现较高表达, 葡萄糖神经酰胺、溶血磷脂酰胆碱 22 : 5、孕烷三醇酮呈现较低表达。

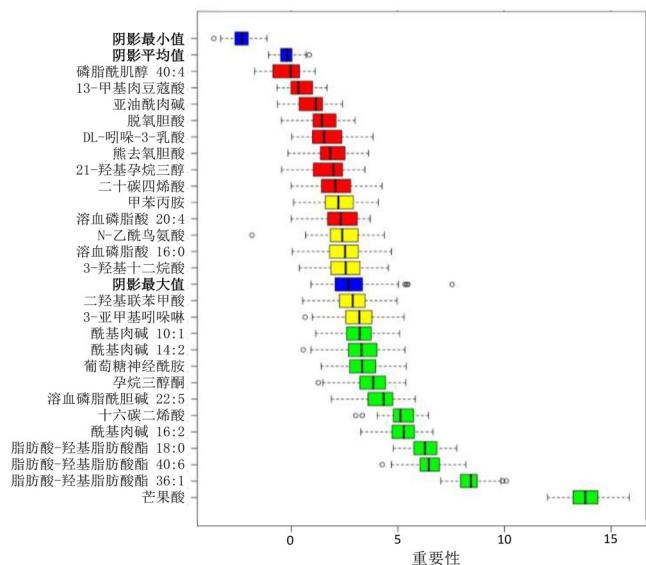
3.3 核心代谢物组合的数据整合及临床适用度评价

3.3.1 新代谢物指数 Met-IRS 的整合计算结果

依据标准化和加权方法, 使用上述 7 种核心代谢物的表达水平, 综合计算得到 Met-IRS (在计算过程中, 每种核心代谢物的表达水平需要根据其相应的重要性得分进行标准化和加权), 该指标可概括两组患者的差异代谢物整体特征。图 3 示, 炎症高缓解组 Met-IRS 高于炎症低缓解组 ($P<0.001$)。

3.3.2 Met-IRS 的临床适用性评估

图 4 示, 随着



注：横坐标代表差异代谢物变量的重要性得分，纵坐标代表差异代谢物种类；各变量的计算结果对应不同颜色标识：黄色代表待定变量，红色代表已拒绝变量，绿色代表已采纳变量，蓝色代表影子变量。

图1 基于随机森林算法中Boruta方法的类风湿关节炎肝肾不足证患者的血浆关键差异代谢物与炎症缓解结局关联程度分析

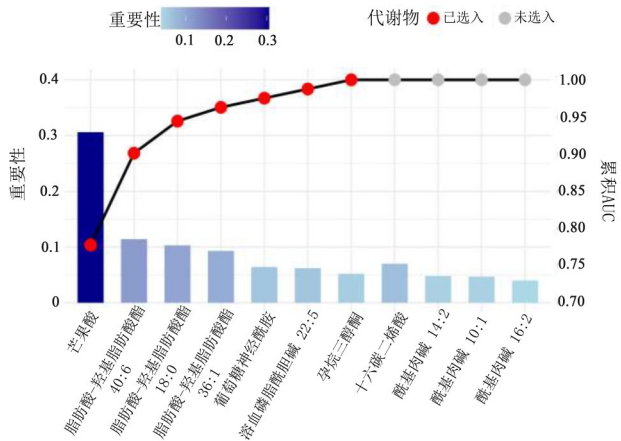
Figure 1 Association analysis between key differential plasma metabolites and inflammatory remission outcomes in rheumatoid arthritis patients with liver and kidney deficiency syndrome based on the Boruta method of the Random Forest algorithm

表2 基于随机森林算法中SHAP方法计算的类风湿关节炎肝肾不足证患者血浆11种核心代谢物的重要性得分结果

Table 2 Importance scores of 11 core plasma metabolites calculated using the SHAP method based on the Random Forest algorithm in rheumatoid arthritis patients with liver and kidney deficiency syndrome

代谢物名称	重要性得分	代谢物名称	重要性得分
芒果酸	0.306	溶血磷脂酰胆碱 22:5	0.062
脂肪酸-羟基脂肪酸酯 40:6	0.114	孕烷三醇酮	0.052
脂肪酸-羟基脂肪酸酯 18:0	0.103	酰基肉碱 14:2	0.048
脂肪酸-羟基脂肪酸酯 36:1	0.093	酰基肉碱 10:1	0.047
十六碳二烯酸	0.070	酰基肉碱 16:2	0.040
葡萄糖神经酰胺	0.064		

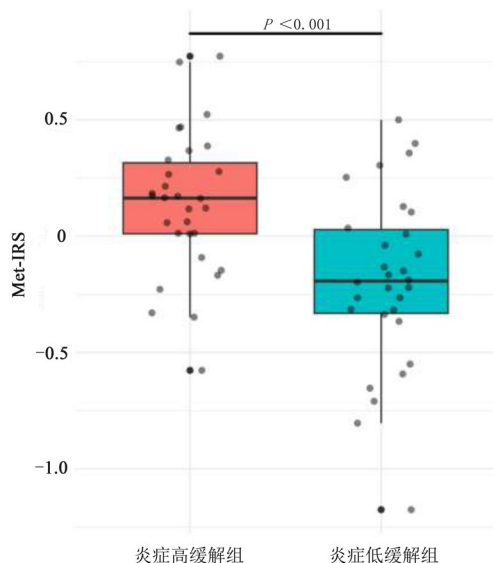
Met-IRS 升高，患者炎症高缓解结局的累积概率呈正比例增加；当 Met-IRS 位于人群正向 56% 比例时，可获得 50% 的炎症高缓解结局累积概率。单变量 LR 算法分析结果表明，Met-IRS 与患者炎症高缓解结局呈正相关关系 $[OR=19.62, 95\%CI (2.92, 131.96), P=0.002]$ 。



注：横坐标代表各种代谢物变量，左侧纵坐标代表每种代谢物对应的重要性得分，右侧纵坐标代表算法模型的效能受试者工作特征曲线下面积；红色点代表对应的代谢物被选择进入核心代谢物组合，灰色点代表代谢物未被选择；AUC，受试者工作特征曲线下面积。

图2 基于结合交叉验证的逐步正向选择法对类风湿关节炎肝肾不足证患者血浆 11 种核心代谢物选择情况

Figure 2 Selection of 11 core plasma metabolites based on stepwise forward selection with cross-validation in rheumatoid arthritis patients with liver and kidney deficiency syndrome

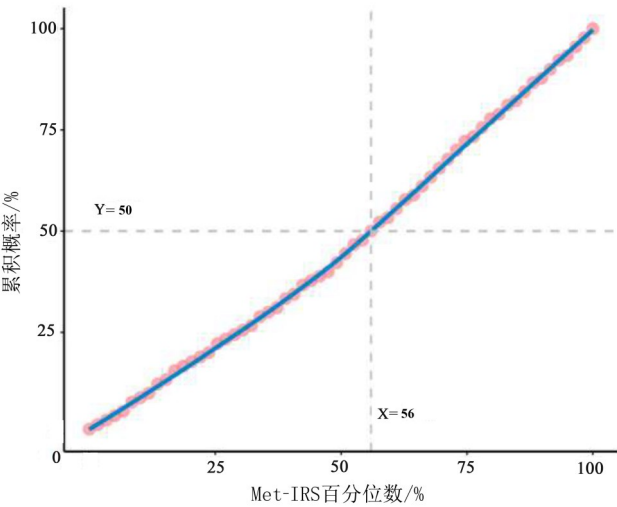


注：Met-IRS，基于标准化代谢物的炎症缓解评分。

图3 两组类风湿关节炎肝肾不足证患者血浆核心代谢物组合 Met-IRS 比较箱线图

Figure 3 Box plot comparison of the core plasma metabolite combination Met-IRS between two groups of rheumatoid arthritis patients with liver and kidney deficiency syndrome

表 3 示，Met-IRS 与患者炎症高缓解结局总体上呈正向递增的趋势性关联 $[OR=2.298, 95\%CI (1.348, 3.918), P_{\text{for trend}}=0.002]$ ，其中 Q3 组和 Q4 组患者出现炎症高缓解结局的概率显著升高 $(P<0.05)$ 。



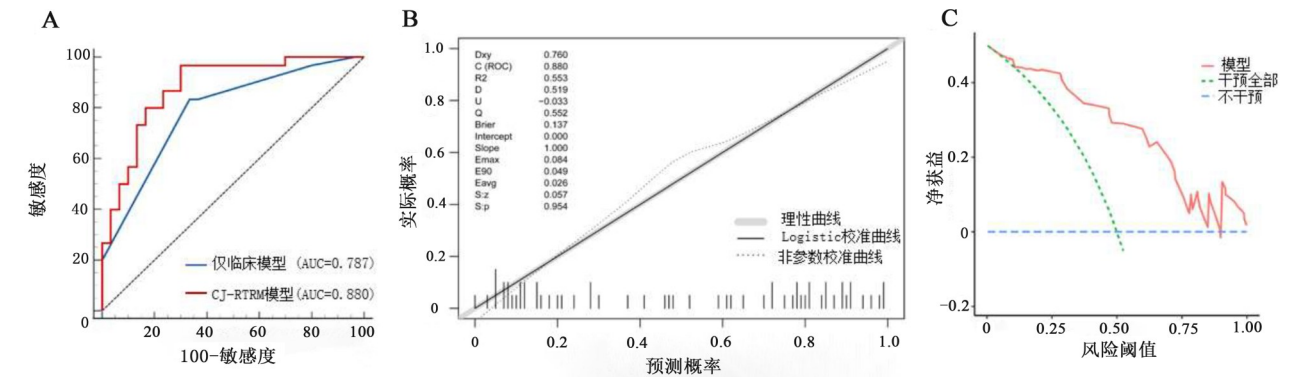
注：Met-IRS，基于标准化代谢物的炎症缓解评分；横坐标代表所有类风湿关节炎患者的 Met-IRS 正序排列，纵坐标代表 Met-IRS 对应出现炎症高缓解结局的累积概率。
图 4 类风湿关节炎肝肾不足证炎症高缓解结局患者血浆核心代谢物组合的 Met-IRS 累积概率曲线图
Figure 4 Cumulative probability distribution of the core plasma metabolite combination Met-IRS in rheumatoid arthritis patients with liver and kidney deficiency syndrome achieving high inflammatory remission

表 3 Met-IRS 与类风湿关节炎肝肾不足证患者炎症高缓解结局的趋势性检验结果

Table 3 Trend test results of Met-IRS for high inflammatory remission outcomes in rheumatoid arthritis patients with liver and kidney deficiency syndrome

Met-IRS	OR (95%CI)	P ^a 值
Q1 组 [(P ₀ , P ₂₅), Met-IRS<-0.255]	Ref.	
Q2 组 [(P ₂₅ , P ₅₀), -0.255≤Met-IRS<0.012]	2.000 (0.381, 10.511)	0.413
Q3 组 [(P ₅₀ , P ₇₅), 0.012≤Met-IRS<0.244]	16.000 (2.674, 95.754)	0.002
Q4 组 [(P ₇₅ , P ₁₀₀), 0.244≤Met-IRS]	8.000 (1.522, 42.042)	0.014
P _{for trend}	2.298 (1.348, 3.918)	0.002

注：Met-IRS，基于标准化代谢物的炎症缓解评分；OR，优势比；CI，置信区间；P^a，以 Q1 组为对照进行趋势性检验的 P 值。



注：ROC，受试者工作特征；AUC，受试者工作特征曲线下面积；Cj-RTRM 模型，类风湿关节炎治疗炎症缓解模型；A，临床模型与 Cj-RTRM 模型的 ROC 曲线；B，Cj-RTRM 模型的校准曲线；C，Cj-RTRM 模型的临床决策曲线。
图 5 类风湿关节炎肝肾不足证患者 Cj-RTRM 模型的 ROC 曲线、校准曲线及临床决策曲线分析
Figure 5 ROC curve, calibration curve, and clinical decision curve analyses of the Cj-RTRM model in patients with rheumatoid arthritis and liver and kidney deficiency syndrome

3.4 基于代谢组学的临床预测模型构建及模型效能评价

3.4.1 临床预测模型构建 经 LR 算法检验，临床模型最终纳入甲氨蝶呤、来氟米特及 RF 作为自变量，Cj-RTRM 模型最终纳入甲氨蝶呤、来氟米特、RF 及 Met-IRS 作为自变量。在临床模型中，使用甲氨蝶呤 [OR=7.680, 95%CI (2.011, 29.331), P=0.003] 与患者炎症高缓解结局呈正相关，使用来氟米特 [OR=0.087, 95%CI (0.009, 0.807), P=0.032]、RF 阳性 [OR=0.035, 95%CI (0.001, 0.876), P=0.041] 与患者炎症高缓解结局呈负相关。

在 Cj-RTRM 模型中，使用甲氨蝶呤 [OR=11.161, 95%CI (2.366, 52.649), P=0.002]、Met-IRS [OR=22.719, 95%CI (3.077, 182.845), P=0.002] 与患者炎症高缓解结局呈正相关，使用来氟米特 [OR=0.067, 95%CI (0.006, 0.791), P=0.032]、RF 阳性 [OR=0.029, 95%CI (0.001, 1.469), P=0.077] 与患者炎症高缓解结局呈负相关。

3.4.2 临床预测模型的效能评价 ROC 曲线（图 5A）分析表明，Cj-RTRM 模型显著提高了临床模型的 AUC 值 (0.880 vs 0.787, P_{DeLong}=0.032)，Cj-RTRM

模型具有更高的区分判别能力。使用 NRI 比较两模型的分类准确性, 计算得到 $NRI=0.100\pm0.097$, 表明 Cj-RTRM 模型的区分度优于原临床模型。校准曲线 (图 5B) 分析及 DCA (图 5C) 分析分别表明 Cj-RTRM 模型的校准度和临床适用性较好。从总体上看, Cj-RTRM 模型具有良好的效能, 对 RA 患者临床炎症改善程度具有较强区分能力 (强于由单纯临床指标构建的预测模型), 且预测概率与实际概率的一致性较强, 临床预测净收益较高。

表 4 示, Cj-RTRM 模型在 AUC、灵敏度、特异度和约登指数方面较临床模型均明显提升, 表明 Cj-RTRM 模型已具备较强的临床预测效能, 且效能优于临床模型。

3.5 Cj-RTRM 模型的可视化

图 6 示, 在应用此列线图时, 可依据 RA 患者的每种临床变量特征, 选择并获取各变量对应的积分, 由累计的总积分计算最终的炎症高缓解结局概率。例如, 一位 60 岁女性患者拟使用中医药方案进行治疗, 该患者将定期使用甲氨蝶呤, 不使用来

氟米特, 检测 RF 为阳性, Met-IRS 为 2 (标准 Met-IRS 为 0.02), 根据积分即可预测该患者在经 12 个月中医药方案治疗后出现炎症高缓解结局的概率约为 75%, 故该患者具备一定的中医药治疗优势。

4 讨论

目前 RA 治疗以抑制炎症和免疫反应为主, cDMARDs 是其一线治疗药物^[18]。中医学认为, 肝肾不足导致筋骨失养是 RA 主要病机之一^[9]。补肾治尪汤具有补益肝肾、祛邪通络的作用, 恰合 RA 肝肾不足之病机。方中续断、补骨脂、淫羊藿、骨碎补、附子补益肾阳、强壮筋骨, 配合熟地黄、白芍、知母滋养肝肾阴血, 防风、麻黄祛风散寒, 桂枝、姜黄温通经络, 麸炒白术、甘草健脾以补后天, 诸药合用使肝肾精血充养, 则筋骨、关节得到濡养。

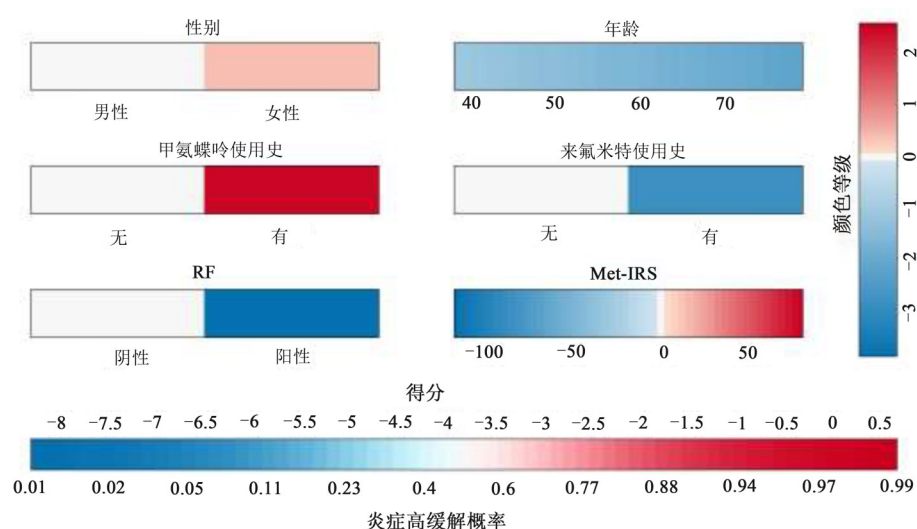
本研究使用补肾治尪汤联合 cDMARDs 的中西医结合治疗方案, 结合代谢组学研究, 构建临床预测模型用以预测治疗后患者的炎症缓解结局。机器学习随机森林算法的 Boruta 方法通过引入影子变量

表 4 两种类风湿关节炎肝肾不足证患者临床预测模型的具体效能参数

Table 4 Specific performance parameters of two clinical prediction models for rheumatoid arthritis patients with liver and kidney deficiency syndrome

模型	AUC (95%CI)	灵敏度 (95%CI)	特异度 (95%CI)	约登指数
临床模型	0.787 (0.662, 0.882)	0.833 (0.653, 0.944)	0.667 (0.472, 0.827)	0.500
Cj-RTRM 模型	0.880 (0.770, 0.950)	0.967 (0.828, 0.999)	0.700 (0.506, 0.853)	0.667

注: Cj-RTRM 模型, 类风湿关节炎治疗炎症缓解模型; AUC, 受试者工作特征曲线下面积; CI, 置信区间。



注: RF, 类风湿因子; Met-IRS, 基于标准化代谢物的炎症缓解评分, 列线图中 Met-IRS 为标准 Met-IRS 值的 100 倍转换, 以方便计算及选择积分; Cj-RTRM 模型, 类风湿关节炎治疗炎症缓解模型。

图 6 类风湿关节炎肝肾不足证患者 Cj-RTRM 模型的彩色列线图

Figure 6 Colored nomogram of the Cj-RTRM model for patients with rheumatoid arthritis and liver and kidney deficiency syndrome

作为参照基准,可避免主观阈值设定的问题,在保持随机森林算法固有优势的同时,能显著提升变量选择的可靠性。SHAP方法可为随机森林算法作出解释,通过量化每个变量对预测结果的贡献,明确变量在整体中的重要性。结合交叉验证的逐步正向选择法融合了两种变量选择方法:逐步正向选择法通过逐步添加变量,选择每次对算法模型提升最大的变量,直到满足停止条件(算法模型效能不再提升或效能达到最大值),在此基础上结合交叉验证方法,以更准确地评估每个变量加入后的模型性能,避免过拟合、提高稳定性,综合筛选得到最优效可靠的核心代谢物变量组合。通过上述方法,本研究筛选出7种与补肾治尪汤治疗后RA患者炎症高缓解结局相关的核心代谢物,分别为芒果酸、脂肪酸-羟基脂肪酸酯 40:6、脂肪酸-羟基脂肪酸酯 18:0、脂肪酸-羟基脂肪酸酯 36:1、葡萄糖神经酰胺、溶血磷脂酰胆碱 22:5、孕烷三醇酮。我们推测上述核心代谢物可能与本研究补肾治尪汤的多靶点、多通路治疗作用密切相关,并且在RA炎症的发生发展或是中药治疗RA的过程中发挥着潜在作用。通过核心代谢物组合,能阐述RA治疗过程中不同炎症缓解结局患者的全身代谢特征,为RA抗炎、改善疾病活动度的目标结局筛选出中药治疗的优势及非优势人群,并为临床遣方用药、优化治疗方案提供具有中医特色的循证依据。

研究表明,芒果酸可作为治疗RA的关键代谢物^[19];在脂肪细胞中,通过激活炎症反应可使脂肪酸-羟基脂肪酸酯水平降低,诱发葡萄糖稳态失衡^[20];葡萄糖神经酰胺水平变化与RA的临床治疗效果相关,可能会成为与RA治疗相关的潜在生物标志物^[21];溶血磷脂酰胆碱 22:5可作为强效促炎介质,与巨噬细胞功能激活有关^[22];孕烷三醇酮目前在RA中罕有研究,但根据孕烷三醇酮的类固醇代谢物分类,推测其可能与补肾治尪汤中补骨脂、骨碎补、淫羊藿等药物所发挥的类激素样作用^[23]相关。结合炎症高缓解组中结果,芒果酸、脂肪酸-羟基脂肪酸酯 40:6、脂肪酸-羟基脂肪酸酯 18:0、脂肪酸-羟基脂肪酸酯 36:1呈现较高表达,我们推测上述核心代谢物可能与RA炎症反应相关,补肾治尪汤可能通过上调芒果酸、脂肪酸-羟基脂肪酸酯水平而改善炎症反应的病理进程,发挥治疗RA作用。

本研究提出了一种新代谢物指数,即Met-IRS,患者炎症高缓解结局的累积概率随着Met-IRS升高

逐渐增大,且Met-IRS与患者炎症高缓解结局并不仅仅是简单的线性递增关系,表明Met-IRS具有临床适用性。本研究构建了Cj-RTRM模型,对补肾治尪汤治疗RA肝肾不足证患者的炎症缓解结局进行临床预测。从区分度、校准度和临床决策曲线方面判断Cj-RTRM模型的预测能力尚可,AUC、灵敏度、特异度和约登指数方面亦显示Cj-RTRM模型已具备较强的临床预测效能,可用于临床。

综上,本研究通过代谢组学研究分析了RA患者经补肾治尪汤治疗后的炎症缓解情况,构建源自血浆代谢物的Met-IRS指标及临床预测模型Cj-RTRM,研究结果加深了对于中药促进RA炎症缓解机制的理解,并为炎症动态监测、靶向管理及中医药优势人群的识别提供了指导性证据。本研究亦存在一定局限性:首先,样本量较小,可能会使结果存在过拟合与假阳性风险;其次,核心代谢物在RA进展及中药治疗中的具体作用机制尚未明确,Met-IRS所代表的生物学意义也有待进一步阐释;最后,Cj-RTRM模型基于单一中药处方补肾治尪汤开发,其在不同处方患者中的外推应用能力有限,未来需纳入真实世界多种复方数据进行验证与优化,以提升模型的普适性。

参考文献

- [1]DI MATTEO A, BATHON JM, EMERY P. Rheumatoid arthritis[J]. Lancet, 2023,402(10416):2019-2033.
- [2]ALMUTAIRI K, NOSSENT J, PREEN D, et al. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review [J]. Rheumatol Int, 2021,41(5):863-877.
- [3]兰天仪,王子涵,鄢泽然,等. 基于改良Sharp评分观察补肾治尪汤对类风湿关节炎肝肾不足证骨破坏的延缓作用[J]. 北京中医药大学学报, 2023,46(4):557-563.
- [4]姚传辉,徐才钦,张雨樵,等. 补肾治尪汤延缓类风湿关节炎骨侵蚀进展的临床观察[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023,29(6):976-981.
- [5]WU CY, YANG HY, LUO SF, et al. From rheumatoid factor to anti-citrullinated protein antibodies and anti-carbamylated protein antibodies for diagnosis and prognosis prediction in patients with rheumatoid arthritis[J]. Int J Mol Sci, 2021,22(2):686.
- [6]CEDENO M, MURILLO-SAICH J, CORAS R, et al. Serum metabolomic profiling identifies potential biomarkers in arthritis in older adults: an exploratory study [J]. Metabolomics, 2023,19(4):37.

- [7] MOULIN D, MILLARD M, TAÏEB M, et al. Counteracting tryptophan metabolism alterations as a new therapeutic strategy for rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2024, 83(3):312–323.
- [8] ALETAHA D, NEOGI T, SILMAN AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(9): 1580–1588.
- [9] 中华中医药学会风湿病分会. 类风湿关节炎病证结合诊疗指南[J]. *中医杂志*, 2018, 59(20):1794–1800.
- [10] FRIES JF, SPITZ P, KRAINES RG, et al. Measurement of patient outcome in arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 1980, 23(2):137–145.
- [11] VAN RIEL PL, RENSKERS L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34 (5 Suppl 101): S40–S44.
- [12] MULLAH MAS, HANLEY JA, BENEDETTI A. LASSO type penalized spline regression for binary data[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2021, 21(1):83.
- [13] QI X, WANG S, FANG C, et al. Machine learning and SHAP value interpretation for predicting comorbidity of cardiovascular disease and cancer with dietary antioxidants[J]. *Redox Biol*, 2025, 79: 103470. doi:10.1016/j.redox. 2024. 103470.
- [14] WANG Z, LAN T, JIAO Y, et al. Early prediction of bone destruction in rheumatoid arthritis through machine learning analysis of plasma metabolites[J]. *Arthritis Res Ther*, 2025, 27(1):111.
- [15] WANG X, LU J, SONG Z, et al. From past to future: bibliometric analysis of global research productivity on nomogram (2000–2021) [J]. *Front Public Health*, 2022, 10:997713. doi:10.3389/fpubh. 2022. 997713.
- [16] ZOU L, CHOI YH, GUIZZETTI L, et al. Extending the DeLong algorithm for comparing areas under correlated receiver operating characteristic curves with missing data [J]. *Stat Med*, 2024, 43(21):4148–4162.
- [17] JEWELL ES, MAILE MD, ENGOREN M, et al. Net reclassification improvement [J]. *Anesth Analg*, 2016, 122(3):818–824.
- [18] KERSCHBAUMER A, SEPRIANO A, SMOLEN JS, et al. Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: a systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(6):744–759.
- [19] DUTTA T, DAS T, GOPALAKRISHNAN AV, et al. Mangiferin: the miraculous xanthone with diverse pharmacological properties [J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 2023, 396(5):851–863.
- [20] DYALL SC, BALAS L, BAZAN NG, et al. Polyunsaturated fatty acids and fatty acid-derived lipid mediators: recent advances in the understanding of their biosynthesis, structures, and functions [J]. *Prog Lipid Res*, 2022, 86: 101165. doi:10.1016/j.plipres. 2022. 101165.
- [21] MEDCALF MR, BHADBHADE P, MIKULS TR, et al. Plasma metabolome normalization in rheumatoid arthritis following initiation of methotrexate and the identification of metabolic biomarkers of efficacy [J]. *Metabolites*, 2021, 11(12):824.
- [22] OESTVANG J, ANTHONSEN MW, JOHANSEN B. LysoPC and PAF trigger arachidonic acid release by divergent signaling mechanisms in monocytes [J]. *J Lipids*, 2011, 2011:532145. doi:10.1155/2011/532145.
- [23] 闫朋宣, 杜宝俊, 罗然. 中药类激素样作用研究进展 [J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(2):531–534.

Construction and Validation of a Clinical Prediction Model for Inflammatory Remission Outcome of *Bushen Zhiwang Decoction* (补肾治尪汤) in the Treatment of Rheumatoid Arthritis with Liver and Kidney Deficiency Syndrome

WANG Zihan^{1,2}, LIU Xiaojing^{1,2}, CHEN Yanyu^{1,2}, LAN Tianyi^{1,2}, YANG Huilan^{1,2}, YU Hongwei², TAO Qingwen², XU Yuan²

1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2. China-Japan Friendship Hospital

ABSTRACT Objective To construct and validate a clinical prediction model for inflammatory remission outcomes in rheumatoid arthritis (RA) patients with liver and kidney deficiency syndrome treated with *Bushen Zhiwang Decoction* (补肾治尪汤, BZD) based on metabolomics. **Methods** A prospective cohort study was conducted, enrolling 60 RA patients with liver and kidney deficiency syndrome. All patients were treated with BZD and conventional-dose oral conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs) for 12 months. Clinical data

were collected, and the change in disease activity score in 28 joints (DAS28) after treatment compared with baseline (Δ DAS28) was used as the primary outcome and grouping criterion. Peripheral blood samples were collected before treatment to analyze plasma metabolites. Differential analysis and least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regression were used to preliminarily screen differential metabolites, followed by machine learning algorithms to further identify a core metabolite combination. Based on the expression levels of the core metabolite combination, a novel metabolite index, namely the metabolomics-based inflammatory remission score (Met-IRS), was calculated using standardized metabolite values, and its clinical applicability was evaluated. A clinical prediction model was constructed by integrating clinical characteristics and Met-IRS, and the model performance was assessed.

Results Among the 60 patients, those with Δ DAS28 ≥ 0.27 were assigned to the high inflammatory remission group, while those with Δ DAS28 < 0.27 were assigned to the low inflammatory remission group, with 30 cases in each group. Compared to the low inflammatory remission group, the high inflammatory remission group showed a higher frequency of methotrexate use and a lower positive rate of rheumatoid factor (RF) ($P < 0.05$). Seven core metabolites were identified as the optimal combination, including mangiferic acid, fatty acid-hydroxy fatty acid ester 40:6, fatty acid-hydroxy fatty acid ester 18:0, fatty acid-hydroxy fatty acid ester 36:1, glucosylceramide, lyso-phosphatidylcholine 22:5, and pregnanetriol ketone. The calculated Met-IRS comprehensively reflected the characteristics of differential metabolites and demonstrated clinical applicability. Met-IRS was significantly higher in the high inflammatory remission group than in the low inflammatory remission group, and was positively correlated with high inflammatory remission outcomes ($P < 0.05$). Based on the variables Met-IRS, methotrexate use, leflunomide use, and RF positivity, a clinical prediction model for inflammatory remission in RA treatment (Cj-RTRM) was constructed. Model performance evaluation demonstrated that the model had good clinical predictive ability, with an area under the receiver operating characteristic curve (AUC) of 0.880, sensitivity 0.967, specificity 0.700 and Youden's index 0.667. **Conclusion** The clinical prediction model Cj-RTRM constructed based on the metabolomics-based inflammatory remission score Met-IRS can effectively predict clinical inflammatory remission outcomes in RA patients treated with BZD and accurately identify the advantageous population for this treatment. This model provides guiding evidence for dynamic inflammation monitoring, targeted management, and identification of populations with advantages in traditional Chinese medicine.

Keywords rheumatoid arthritis; liver and kidney deficiency syndrome; inflammation; metabolomics; machine learning; clinical prediction model; *Bushen Zhiwang Decoction* (补肾治尪汤)

(收稿日期: 2025-08-18; 修回日期: 2026-01-24)

[编辑: 姜 冰]