

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.03.009

秦艽地黄通痹汤治疗类风湿关节炎活动期 湿热蕴毒证患者血清代谢组学研究

刘欢欢^{1,2}, 刘史佳¹, 汪悦¹, 熊玥³, 鲁璐[✉]

1. 南京中医药大学附属医院, 江苏省南京市秦淮区汉中路 155 号, 210029; 2. 南京中医药大学药学院; 3. 江苏省畜产品质量检验检测中心

[摘要] **目的** 探讨秦艽地黄通痹汤治疗类风湿关节炎活动期湿热蕴毒证的可能作用机制。**方法** 招募类风湿关节炎活动期湿热蕴毒证患者 27 名, 予秦艽地黄通痹汤口服治疗, 每日 1 剂, 治疗 12 周。采用超高效液相色谱串联四极杆飞行时间质谱 (UPLC-Q-TOF/MS) 检测技术, 对类风湿关节炎活动期湿热蕴毒证患者治疗前后血清样本进行分析, 再用主成分分析法 (PCA) 和正交偏最小二乘法判别分析 (OPLS-DA) 筛选差异性代谢物, 并使用 MetaboAnalyst 网站分析相关代谢通路。**结果** 秦艽地黄通痹汤治疗前后患者血清代谢产物呈现不同的分布, 初步鉴定出 D-甘露糖、L(-)-阿卓糖、棕榈酸、硬脂酰胺、半乳糖醇和油酰磷酸胆碱 6 个差异代谢物。与治疗前比较, 类风湿关节炎活动期湿热蕴毒证患者血清 D-甘露糖、L(-)-阿卓糖、棕榈酸和油酰磷酸胆碱含量下降, 硬脂酰胺和半乳糖醇含量上升 ($P<0.05$)。共鉴定出 7 个代谢通路, 包含半乳糖代谢、甘油酯代谢、果糖和甘露糖降解、线粒体中的脂肪酸延伸、脂肪酸生物合成、脂肪酸代谢、胆汁酸生物合成, 其中与差异代谢物相关性较强的是半乳糖代谢通路 ($P<0.05$), 匹配半乳糖醇和 D-甘露糖差异代谢物。**结论** 秦艽地黄通痹汤治疗类风湿关节炎活动期湿热蕴毒证可能与激活肝脏中的半乳糖代谢途径而间接改善能量代谢过程有关。

[关键词] 类风湿关节炎; 湿热蕴毒证; 秦艽地黄通痹汤; 代谢组学; 超高效液相色谱-质谱

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种以慢性、进行性、侵蚀性关节炎为主要临床表现的全身性自身免疫性疾病。我国 RA 发病率约为 0.42%, 患病人数超 500 万^[1]。目前现代医学治疗 RA 的药物种类繁多, 但因治疗方案复杂, 常需多种药物联合应用, 副作用较大, 治疗费用较高, 患者依从性较差。中医学将 RA 归属于“痹证”范畴, 其活动期主要表现为关节肿痛、局部发红、肤温升高等。本课题组提出, RA 活动期多属痹证中的“热痹”“风湿顽痹”范畴, 证型多属湿热蕴毒证, 治拟清热化湿、凉血解毒, 以桂枝芍药知母汤、大秦艽汤为基础加减化裁而成秦艽地黄通痹

汤, 可显著改善患者关节症状, 抑制促炎因子^[2]。本研究采用超高效液相色谱串联四极杆飞行时间质谱 (UPLC-Q-TOF/MS) 技术对 RA 活动期患者血清样本进行分析, 探讨秦艽地黄通痹汤治疗 RA 的可能作用机制。本研究经江苏省中医院伦理委员会批准 (批件号: 2019NL-044-02)。

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) 联合颁布的类风湿关节炎诊断标准^[3]。活动期判断标准采用 2005 年版 EULAR 标准类风湿关节炎疾病活动度评分 (DAS28)^[4]: $DAS28>2.6$ 为疾病活动, 其中 $2.6<DAS28\leq 3.2$ 为低疾病活动性, $3.2<DAS28\leq 5.1$ 为中疾病活动性, $DAS28>5.1$ 为高疾病活动性。 $DAS28=0.56\times\sqrt{28\text{ 个关节压痛数}}+0.28\times\sqrt{28\text{ 个关节肿胀数}}$

基金项目: 国家自然科学基金 (81973769); 江苏省青年医学重点人才 (QNRC2016642); 江苏省中医院院级课题 (Y19058); 江苏高校优势学科建设工程三期项目 [苏政办发 (2018) 87 号]

✉ 通讯作者: lulu1986_16@163.com

(28 个关节肿胀数) $+0.70 \times \ln(\text{CRP}) + 0.014 \times \text{GH}$ 。其中 C 反应蛋白 (CRP) 和血沉 (ESR) 可任选其中一个指标进行计算, 本研究选用 CRP 指标。公式中 GH 的患者的 VAS 评分 (患者基于 10cm 视觉模拟尺对疾病活动度的评价)。

中医辨证标准参照《22 个专业 95 个病种中医诊疗方案》^[5] 中湿热痹阻证和痰瘀痹阻证辨证标准制定。类风湿关节炎活动期辨证分型为湿热蕴毒证, 主症: 关节肿胀, 关节疼痛或者痛有定处, 触之发热或皮色发红或暗红; 次症: 关节屈伸不利, 晨僵, 发热, 口渴, 烦躁, 汗出, 小便黄, 大便干; 舌脉: 舌质红或有瘀斑, 苔黄厚、腻, 脉滑数或弦滑。3 项主症兼见 3 项次症, 参考舌脉, 即可辨证。

1.2 纳入标准

1) 符合上述西医诊断标准及中医辨证标准;
2) 年龄 18~70 岁; 3) 在入组前 1 个月内未使用抗风湿药物; 4) 自愿参与本研究并签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 合并血清阴性脊柱关节病、皮肤炎、系统性红斑狼疮、痛风性关节炎、干燥综合征、银屑病性关节炎和硬皮病等其他风湿免疫性疾病者; 2) 合并有类风湿关节炎严重关节外表现 (如重度贫血、重度间质性肺炎等) 者; 3) 合并急性或慢性感染性疾病特别是化脓性关节炎者; 4) 合并活动性结核病或疑似结核病者; 5) 对中药汤剂过敏或者不耐受者; 6) RA 晚期关节严重畸形、丧失关节功能和劳动能力者; 7) 妊娠或哺乳期妇女; 8) 合并严重的高血压病、冠心病、脑梗死、充血性心力衰竭等心脑血管系统疾病, 肝肾功能不全及胃肠道疾病特别是消化道溃疡、造血系统疾病, 恶性肿瘤者; 9) 合并精神系统疾病、认知功能障碍、意识障碍、无法有效沟通者; 10) 合并先天性关节畸形者; 11) 大关节既往行骨折创伤、关节置换等手术治疗的患者。

1.4 一般资料

收集 2019 年 1 月 1 日至 6 月 30 日在南京中医药大学附属医院风湿免疫科门诊及住院的类风湿关节炎活动期湿热蕴毒证患者 27 例。其中男性 4 例, 女性 23 例; 年龄 28~65 岁, 平均年龄 (48.1 $\pm$ 6.3) 岁; 病程 1~8 年, 平均病程 (3.9 $\pm$ 0.9) 年; 平均体重指数 (BMI) (22.7 $\pm$ 6.3) kg/m²。

2 方法

2.1 治疗方法

所有患者予秦艽地黄通痹汤口服。方剂组成: 秦艽 10 g, 生地黄 30 g, 金银花 15 g, 桂枝 10 g, 麸炒白芍 12 g, 防风 10 g, 青风藤 15 g。每日 1 剂, 水煎分早、晚两次口服。连续服药 12 周。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 试剂与仪器 乙腈 (美国 Tedia 公司, 批号: 21085246); 甲醇 (美国 Tedia 公司, 批号: 21095154); 甲酸 (美国 Fisher Chemical 公司, 批号: 100291); 超纯水 (德国默克公司, 批号: Direct-Q 3/5/8)。ACQUITY UPLC HSS T₃ C₁₈ 色谱柱 (2.1 $\times$ 100 mm, 1.8 μ m, 美国 Waters 公司); Agilent 1290 infinity 液相色谱仪 (美国 Agilent 公司); AB Sciex Triple TOF 5600 质谱检测器 (美国 AB Sciex 公司); EZ2 Plus 溶剂蒸发工作站 (英国 Genevac 公司); Thermo 5430R 离心机、Sorvall Legend Micro 17 微量离心机 (美国 Thermo Fisher Scientific 公司); Analyst TF 1.7 (美国 AB Sciex 公司)。

2.2.2 样品的采集和处理 患者治疗前后早晨空腹抽取肘静脉血, 于 -80 $^{\circ}\text{C}$ 保存, 实验前取出, 室温下解冻混匀, 每例吸取 45 μ l 至 1.5 ml EP 管中, 13 000 r/min、4 $^{\circ}\text{C}$ 离心 (离心半径 9.6 cm) 10 min 后, 加入 3 倍量乙腈沉淀蛋白, 涡旋 30 s 后, 4 $^{\circ}\text{C}$ 静置过夜。次日将样品 13 000 r/min、4 $^{\circ}\text{C}$ 离心 (离心半径 9.6 cm) 10 min, 吸取上清 153 μ l 并挥干, 再用 100 μ l 50% 乙腈溶液复溶, 13 000 r/min、4 $^{\circ}\text{C}$ 离心 10 min (离心半径 9.6 cm) 后用移液枪移取 90 μ l 于液相进样小瓶中待测。

2.2.3 血清代谢组学检测 液相色谱-质谱分析条件: 采用流动相 A (1% 甲酸水) 和流动相 B (1% 甲酸乙腈) 梯度洗脱。流速: 0.4 ml/min; 进样量: 3 μ l; 柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$; 洗脱梯度程序: 0.5 min, 3% B; 0.5~1.5 min, 20% B; 1.5~4 min, 65% B; 4~11 min, 95% B; 11~15 min, 95% B; 15~15.4 min, 3% B; 15.4~20 min, 3% B。样品质谱信号采集分别采用 ESI 正负离子扫描模式, 质谱参数为: MS1 质量范围 m/z 60~1000 amu; 源温度 550 $^{\circ}\text{C}$; 雾化气压力 344 750 Pa; 辅助气压力 344 750 Pa; 气帘气压力 206 850 Pa; 离子扫描电压 5500 V (正离子模式); MS2 质量范围 m/z 40~1000 amu。

2.3 数据处理和统计学方法

获取 UPLC-Q-TOF/MS 图谱后, 采用 Analyst[®]

TF 1.7 软件导出原始数据, 使用 Markview®2.6.5 软件进行峰对齐, Peakview®1.2.7 软件提取总离子流图 (TIC)。将原始数据导入 One-MAP 代谢云平台进行转化得到最终的峰表。利用 MetaboAnalyst 5.0 网站 (<https://www.metaboanalyst.ca/>) 对所有峰进行归一化, 将归一化后的数据导入 SIMCA 14.1 软件 (Umertrica AB, Sweden) 进行主成分分析 (PCA) 和正交偏最小二乘法分析 (OPLS-DA), 以 OPLS-DA 模型第一主成分变量重要性值 (VIP) > 1 和 t 检验 $P < 0.05$ 为标准来筛选前后变化显著的代谢物, 利用代谢组学小分子化合物快速鉴定分析软件系统 OSI/SMMS 2.0 (大连达硕信息技术有限公司与中国科学院大连化学物理研究所代谢组学研究中心共同开发) 将筛选到的代谢物在 HMDB、METLIN 和 KEGG 数据库中检索与确认, 得到最终匹配的内源性代谢物。将匹配到的内源性差异代谢物名称输入 MetaboAnalyst 5.0 网站进行相关代谢通路分析。

3 结果

3.1 患者治疗前后 TIC 分析结果

图 1 示, 两种模式下干预前后的血清样本 TIC 图中的峰形及数量均存在差异, 为解释这些差异需要进行更深一步的统计分析。经过 80% 去零规则消除缺失值, 一共提取出 1570 个正离子, 256 个负离子。

3.2 患者治疗前后血清代谢物分析

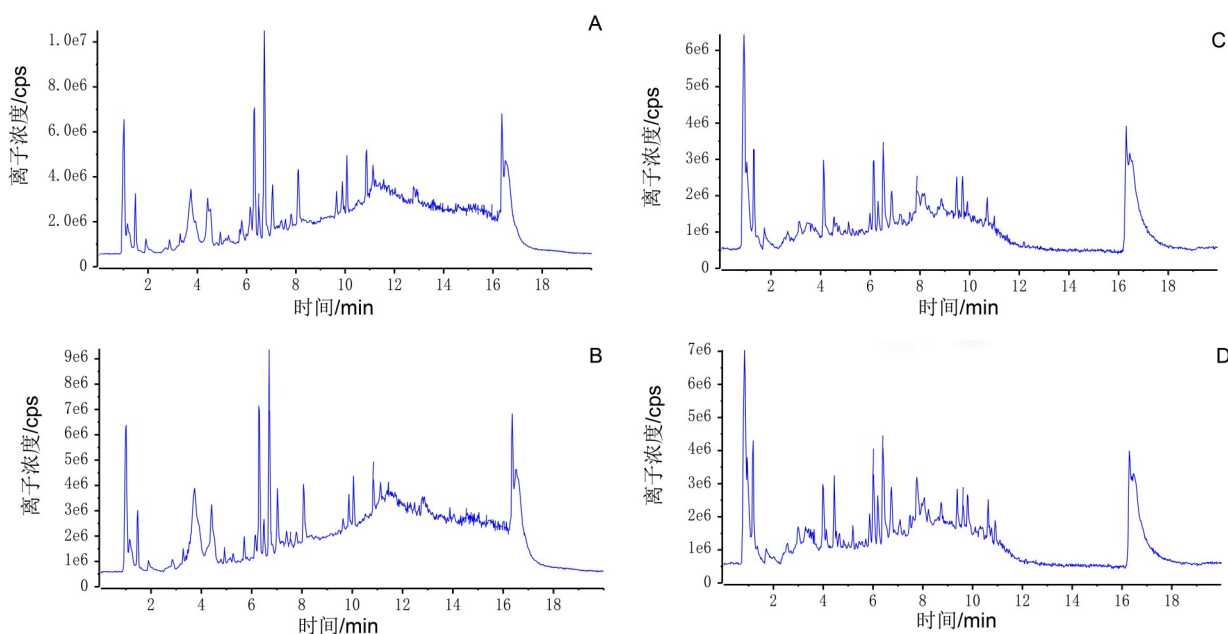
对归一化后的数据进行 PCA 和 OPLS-DA 分析, PCA 分析可以观察组间聚类情况, 正、负离子模式分别得到 4 个、5 个主成分。图 2 示, 治疗前后的血清样本存在部分重叠, 分离程度一般。进一步采取有监督的 OPLS-DA 分析, 图 3A、图 4A 示, 两组样本在空间上可明显区分, 说明 RA 患者治疗前后的血清代谢物存在差异。为验证 OPLS-DA 模型的重复性和可靠性, 对模型进行 200 次置换检验, 结果如图 3B、图 4B 所示, 模型有效, 具有较高的稳定性和预测能力。

3.3 患者治疗前后差异代谢物筛选与鉴定

倍数变化 (fold change, FC) 为治疗后与治疗前的血清代谢物峰面积的比值, $FC > 1$ 表明治疗后患者血清中该代谢物含量上调, $FC < 1$ 则表示下调。表 1 示, 与治疗前相比, RA 患者治疗后血清 D-甘露糖、L(-)-阿卓糖、棕榈酸和油酰磷酸胆碱含量下降, 硬脂酰胺和半乳糖醇含量上升 ($P < 0.05$)。

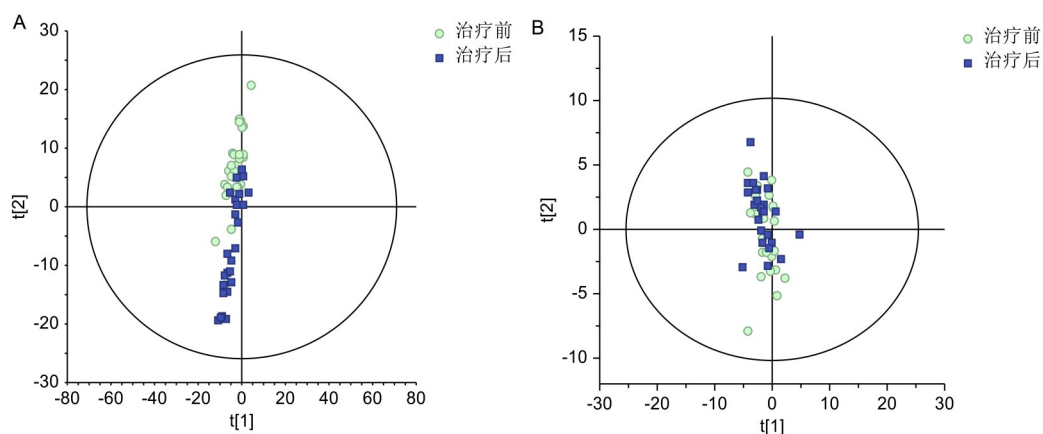
3.4 秦艽地黄通痹汤治疗 RA 的差异代谢物代谢通路分析

为了寻找秦艽地黄通痹汤治疗 RA 的相关代谢通路, 将筛选到的 6 个差异代谢物输入 MetaboAnalyst 5.0 在线网站进行代谢通路分析, 依次查看各差异代谢物在 KEGG 数据库种所对应的作用靶点。表 2 示, 共鉴定出 7 个代谢通路, 包含半乳糖代谢、甘油脂代谢、果糖和甘露糖降解、线粒体中的脂肪



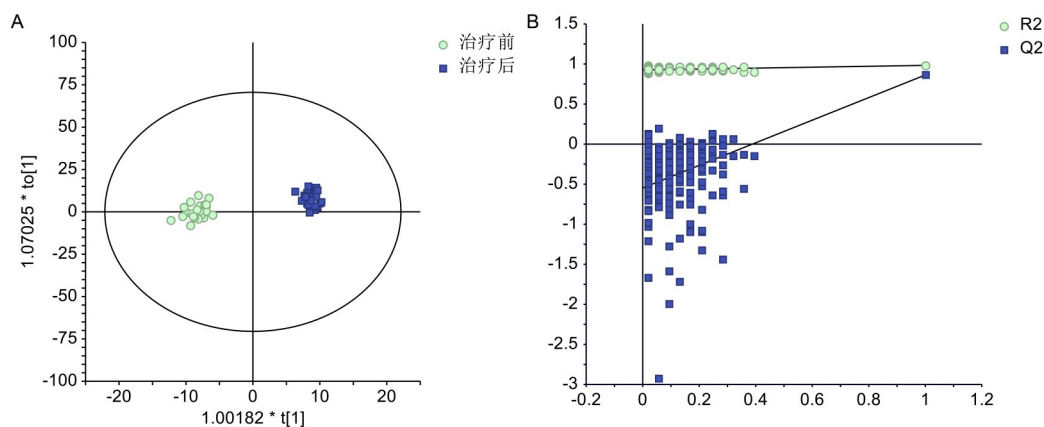
注: A, 正离子模式下治疗前; B, 正离子模式下治疗后; C, 负离子模式下治疗前; D, 负离子模式下治疗后

图 1 类风湿关节炎活动期湿热蕴毒证患者治疗前后血清样本在正负离子模式下的总离子流图



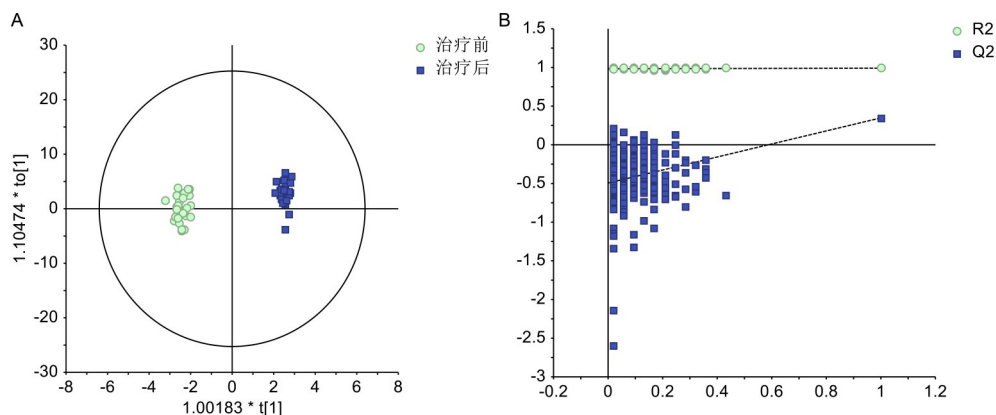
注：A，正离子模式的PCA得分图；B，负离子模式下PCA得分图。t [1] 为第一成分，t [2] 为第二成分。

图2 类风湿关节炎活动期湿热蕴毒证患者治疗前后血清代谢物PCA得分图



注：A，OPLS-DA得分图，横坐标为主要成分的得分值，纵坐标为正交成分的得分值。B，置换检验图，R2，表示当前模型可对数据方差或变异进行解释的比例，即解释率，表明模型拟合优度；Q2，表示当前模型可对数据方差进行预测的比例，即预测率，表明当前模型的预测能力。

图3 类风湿关节炎活动期湿热蕴毒证患者治疗前后血清代谢物正离子模式下OPLS-DA得分图与置换检验



注：A，OPLS-DA得分图，横坐标为主要成分的得分值，纵坐标为正交成分的得分值。B，置换检验图，横坐标为与原模型的相似度，纵坐标为R2及Q2的值；R2，表示当前模型可对数据方差或变异进行解释的比例，即解释率，表明模型拟合优度。Q2，表示当前模型可对数据方差进行预测的比例，即预测率，表明当前模型的预测能力。

图4 类风湿关节炎活动期湿热蕴毒证患者治疗前后血清代谢物负离子模式下OPLS-DA得分图与置换检验

表 1 类风湿关节炎活动期湿热蕴毒证患者治疗前后血清差异代谢物变化情况

代谢物	P 值	FC 值	VIP 值	变化趋势
D-甘露糖	0.026	0.85	1.93	下降
L(-)-阿卓糖	0.016	0.77	1.50	下降
棕榈酸	0.009	0.86	1.57	下降
硬脂酰胺	<0.001	10.62	4.09	上升
半乳糖醇	0.040	2.24	1.39	上升
油酰磷酸胆碱	0.022	0.85	1.55	下降

注：FC，倍数变化；VIP，变量投影重要性。

酸延伸、脂肪酸生物合成、脂肪酸代谢和胆汁酸生物合成，其中与差异代谢物相关性较强的是半乳糖代谢通路（ $P<0.05$ ），匹配半乳糖醇和 D-甘露糖差异代谢物。

表 2 类风湿关节炎活动期湿热蕴毒证患者治疗前后差异代谢物的代谢通路分析

代谢通路	匹配个数	P 值
半乳糖代谢	2	0.022
甘油酯代谢	1	0.169
果糖和甘露糖降解	1	0.202
线粒体中的脂肪酸延伸	1	0.234
脂肪酸生物合成	1	0.234
脂肪酸代谢	1	0.277
胆汁酸生物合成	1	0.383

4 讨论

RA 活动期一般表现为关节疼痛、肿胀、晨僵等，还可出现关节局部肤温升高，关节积液，甚至伴有发热、口渴、咽红、尿赤等症状，部分患者还可见关节附近皮下结节，舌质红，苔薄黄，脉滑数或弦数^[6]。本课题组认为，RA 活动期的辨证多属湿热蕴毒证，并以“湿、热、毒”为其病因病机关键^[7-9]，立清热化湿、凉血解毒为治疗大法，辅以祛风通络、滋阴养血，创立秦艽地黄通痹汤。方中秦艽、生地黄、金银花、土茯苓清热化湿、凉血解毒、滋阴通络；防风、青风藤、苍术祛风除湿，通络止痛；桂枝配伍白芍，散收兼具，刚柔并济，调和气血营卫，调补气血阴阳，通利气血经脉。诸药合用，共奏清热解毒凉血、化湿通络止痛之功。

本研究采用 UPLC-Q-TOF/MS 技术检测 RA 活动期湿热蕴毒证患者口服秦艽地黄通痹汤治疗前后的血清，建立 PCA 及 OPLS-DA 模型。结果发现，RA 活动期湿热蕴毒证患者治疗前后的血清代谢物存在差异，筛选到 D-甘露糖、L(-)-阿卓糖、棕榈酸、硬脂酰胺、半乳糖醇和油酰磷酸胆碱 6 个差异代谢

物，其相关性最强的代谢通路为半乳糖代谢，可作为秦艽地黄通痹汤治疗 RA 的作用靶点。TIC 图谱是在选定的质量范围内，将每个时间点质谱图中所有离子的强度加和后连续描绘得到的图谱，是对样品整体信息的反映。本实验干预前后的血清样本 TIC 图的峰形及数量均存在一些差异，初步说明秦艽地黄通痹汤治疗前后 RA 活动期湿热蕴毒证患者的血清代谢物存在差异。

半乳糖代谢主要发生在人体肝脏中，该代谢途径描述了半乳糖向葡萄糖、乳糖和其他可用于一系列代谢过程的糖中间体的转化，主要包含三个反应，首先半乳糖在半乳糖激酶作用下转化为 1-磷酸半乳糖，随后与 UDP-葡萄糖在 1-磷酸半乳糖尿嘧啶转移酶（GLAT）作用下产生 UDP-半乳糖和 1-磷酸葡萄糖，最后 UDP-半乳糖通过 UDP-半乳糖-4 差向异构酶（GALE）进行差向异构化以形成 UDP-葡萄糖。UDP-葡萄糖可用于葡萄糖醛酸化反应和其他戊糖互变，参与机体的能量代谢等^[10]。其中第二步产生的 UDP-半乳糖还可转化为半乳糖醇，半乳糖也可以通过 NADPH 依赖性醛糖还原酶还原为半乳糖醇。本实验中进行通路分析发现，与差异代谢物相关性较强的是半乳糖代谢通路，匹配半乳糖醇和 D-甘露糖差异代谢物，其中 D-甘露糖在半乳糖代谢途径中主要是与 D-半乳糖在 α -半乳糖苷酶作用下转化为表柔比糖，该反应为可逆反应。本研究结果显示，药物干预后半乳糖醇发生上调，D-甘露糖发生下调，说明 RA 患者经秦艽地黄通痹汤治疗后的半乳糖代谢得到改善。研究^[11]表明，RA 的发病机制与能量代谢异常有关，因此可推测秦艽地黄通痹汤治疗 RA 湿热蕴毒证与激活患者肝脏中的半乳糖代谢途径而间接改善能量代谢过程有关。

棕榈酸属于一种饱和脂肪酸，有研究表明游离脂肪酸是风湿性疾病中潜在的促炎介质^[12]，且在 RA 滑膜成纤维细胞中，游离脂肪酸呈剂量依赖性地增强促炎细胞因子白细胞介素 6（IL-6）、趋化因子白细胞介素 8（IL-8）、单核细胞趋化蛋白 1、基质降解酶前基质金属蛋白酶 1 和基质金属蛋白酶 3 的分泌，细胞外和细胞内 Toll 样受体 4（TLR4）抑制和脂肪酸转运抑制会阻断棕榈酸诱导的滑膜成纤维细胞中 IL-6 分泌。本实验中，RA 湿热蕴毒证患者经秦艽地黄通痹汤治疗后棕榈酸含量发生下调，由此可以推测秦艽地黄通痹汤治疗 RA 湿热蕴毒证可能与抑制促炎细胞因子 IL-6 的分泌有关，据此可以将棕榈酸等脂肪酸的代谢水平变化作为秦艽地黄

通痹汤治疗 RA 湿热蕴毒证靶点的一个研究方向。本研究存在一定的不足, 由于临床病例实际入组困难和伦理性原则原因, 未纳入疾病对照组, 无法排除时间等因素对实验结果的影响。

参考文献

- [1] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(4): 242-251.
- [2] 鲁璐. 基于网络药理学探讨秦艽地黄通痹汤治疗类风湿关节炎的临床疗效及机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [3] 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]. Arthritis Rheum, 2010, 69(9): 1580-1588.
- [4] FRANSEN J, RIEL PLVAN. The disease activity score and the EULAR response criteria[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2009, 35(4): 745-757.
- [5] 国家中医药管理局医政司. 22 个专业 95 个病种中医诊疗方案[S]. 北京: 中国中医药出版社, 2011: 274-279.
- [6] 姜泉, 王海隆, 巩勋, 等. 类风湿关节炎病证结合诊疗指南[J]. 中医杂志, 2018, 59(20): 1794-1800.
- [7] 唐曼琳, 汪悦. 汪悦治疗急性期类风湿关节炎经验[J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(1): 34-35.
- [8] 黄绣媚. 汪悦教授诊治类风湿关节炎经验与用药特色分析[D]. 南京: 南京中医药大学, 2015.
- [9] 李爱民, 陈丽霞, 汪悦. 汪悦治疗类风湿性关节炎经验[J]. 中国中医药信息杂志, 2007, 14(2): 76.
- [10] COELHO AI, BERRY GT, RUBIO-GOZALBO M. Galactose metabolism and health [J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2015, 18(4): 422-427.
- [11] 卢靖珊, 杨渐, 许盈, 等. 代谢组学在类风湿关节炎中应用的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(9): 1193-1196.
- [12] FROMMER KW, SCHÄFFLER A, REHART S, et al. Free fatty acids: potential proinflammatory mediators in rheumatic diseases[J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(1): 303-310.

Serum Metabonomics of *Qinjiao Dihuang Tongbi Decoction* (秦艽地黄通痹汤) in the Treatment of Active Rheumatoid Arthritis with Damp-heat Toxin Accumulation Syndrome

LIU Huanhuan^{1,2}, LIU Shijia¹, WANG Yue¹, XIONG Yue³, LU Lu¹

1. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210029; 2. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine; 3. Jiangsu Quality Inspection and Testing Center for Animal Products

ABSTRACT Objective To explore the possible mechanism of *Qinjiao Dihuang Tongbi Decoction* (秦艽地黄通痹汤, QDTD) in the treatment of active rheumatoid arthritis (RA) with damp-heat toxin accumulation syndrome.

Methods Twenty-seven patients with active RA and damp-heat toxin accumulation syndrome were included to be treated with oral QDTD, one dose daily, for 12 weeks. The serum samples collected from patients before and after treatment with QDTD were analyzed using ultra performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight/mass spectrometry (UPLC-Q-TOF/MS). Principal components analysis (PCA) and orthogonal partial least squares-discriminant analysis (OPLS-DA) were performed to screen differential metabolites, and MetaboAnalyst website was used to analyze the relevant metabolic pathways. **Results** The serum metabolites were presented in different distributions before and after the treatment of QDTD, and six differential metabolites including D-mannose, L(-)-altrose, palmitic acid, stearamide, galactitol and oleoyl phosphocholine were initially identified. Compared to those before treatment, the serum D-mannose, L(-)-altrose, palmitic acid and oleoyl phosphocholine decreased after treatment, and the stearamide and galactitol levels increased ($P < 0.05$). Seven metabolic pathways were identified, which were galactose metabolism, glycerolipid metabolism, fructose and mannose degradation, fatty acid extension in mitochondria, fatty acid biosynthesis, fatty acid metabolism, and bile acid biosynthesis. Among them, the galactose metabolism pathway was significantly correlated with the differential metabolites galactitol and D-mannose ($P < 0.05$). **Conclusion** QDTD may play its role in the treatment of active RA with damp-heat toxin accumulation syndrome by activating the galactose metabolism pathway in the liver and indirectly improve the energy metabolism process.

Keywords rheumatoid arthritis; damp-heat toxin accumulation syndrome; *Qinjiao Dihuang Tongbi Decoction* (秦艽地黄通痹汤); metabolomics; ultra performance liquid chromatography-mass spectrometry

(收稿日期: 2021-07-24; 修回日期: 2021-10-30)

[编辑: 王利芬]