

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.10.006

清热活血方药重塑类风湿关节炎骨免疫微环境的研究思路

张富渊, 姜泉[✉], 李达, 宋梦歌, 彭秋伟, 姚传辉, 夏聪敏

中国中医科学院广安门医院, 北京市西城区北线阁5号, 100053

[摘要] 破骨细胞在类风湿关节炎骨破坏中发挥着重要作用, 骨免疫微环境中免疫细胞可以通过复杂的通信网络分泌细胞因子、趋化因子、生长因子和细胞外基质的蛋白质等调控破骨细胞, 同时破骨细胞还可以反作用于免疫细胞, 达到双向调节, 实现空间相互作用。认为“湿、热、瘀”是类风湿关节炎的核心病机, 湿热瘀阻是骨破坏的主要证候, 据此提出清热活血方药可以多通道、多靶点调控类风湿关节炎炎症反应, 重塑骨免疫微环境, 延缓骨破坏。

[关键词] 类风湿关节炎; 清热活血; 骨破坏; 免疫微环境

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 的发生、发展与骨骼系统和免疫系统密不可分。骨髓不仅是一种造血器官, 还是免疫系统细胞分化和增殖的场所, 骨骼和免疫系统通过共享相同的细胞因子、受体和转录因子等构成动态互作的骨免疫微环境^[1]。研究表明, 免疫微环境紊乱状态下的炎症反应是 RA 骨破坏的主要原因, 炎性细胞因子的调控、破骨细胞 (osteoclast, OC) 的过度活化、成骨细胞的凋亡在 RA 骨破坏中发挥着重要作用^[2-3]。因此, 降低炎症反应、调控免疫微环境已成为延缓 RA 骨破坏的共识^[4]。现代医学目前主要以免疫抑制剂、糖皮质激素等控制炎症反应, 但并不能延缓骨破坏的进展, 且其对血液系统及肝肾功能的副作用严重影响患者的生存质量^[3]。中医药在 RA 的早期预防、达标治疗以及延缓骨破坏方面有一定优势。研究^[5-6]证实清热活血方药可通过多组分调衡、多靶点抗炎从而护骨, 并重塑骨免疫微环境, 但其作用机制尚未明确。本文从 RA 患者“湿、热、瘀”的核心病机入手, 分析其与骨免疫微环境的内在联系, 探讨清热活血方药重塑骨免疫微环境的机理, 以期对临床治疗 RA 骨破坏有所裨益。

1 破骨细胞的过度分化是 RA 骨破坏的核心

RA 是一种以持续炎症反应导致的滑膜增生和血管翳形成为特征的自身免疫性疾病^[7], 骨破坏是其终末结局和致残的主要因素。有统计^[8]显示, RA 患者的平均寿命比健康人缩短 7~10 年, 70% 以上的 RA 患者存在关节侵蚀性改变, 其中约 90% 发生在发病的前两年。破骨细胞是唯一一种能够破坏骨组织、降解骨基质的细胞^[9], 在 RA 骨破坏过程中发挥关键作用。关节局部持续的炎症环境会诱导破骨细胞过度分化, 破坏骨稳态, 抑制骨修复, 最终导致骨破坏^[10]。破骨细胞是由骨髓中的髓系祖细胞分化而成的单核巨噬细胞相互融合所形成的多核巨细胞^[11], 主要依赖核因子 κ B (NF- κ B) 受体活化因子配体 (RANKL)-NF- κ B 受体活化因子 (RANK)-骨保护素 (OPG) 通路、巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF) 及一些细胞因子的信号传导^[12]。

RANKL-RANK-OPG 通路是免疫系统和骨骼系统共享的信号通路, 在骨免疫微环境中发挥关键作用。RANKL 是破骨细胞分化的重要细胞因子, 能够诱导单核/巨噬细胞谱系细胞向破骨细胞分化^[13], 炎症介导的骨损伤主要归因于 RANKL 的异常高表达^[14]。在 RA 局部关节的炎症环境中, RANKL 主要来自于免疫细胞, 如辅助性 T 细胞 17 (Th17)、巨噬细胞、活化的 B 细胞和滑膜成纤维细胞

基金项目: 国家自然科学基金(82230121, 81974568); 中国中医科学院科技创新工程(CI2021A01501)

✉ 通讯作者: doctorjq@126.com

(SF)^[15], 其与破骨前体细胞表面上的 RANK 结合后, 激活 NF- κ B 和核转录因子 1 (AP-1) 信号通路, 促使破骨细胞分化成熟。OPG 是肿瘤坏死因子 (TNF) 受体家族成员, 可竞争性与 RANKL 结合, 阻止 RANKL 与 RANK 结合, 起到抑制破骨细胞活性、降低破骨细胞分化和增加骨密度的功能^[16]。

M-CSF 作为巨噬细胞分化和表型极化的驱动因素, 主要在滑膜间充质细胞和少量 T 细胞中表达, TNF 可诱导滑膜间充质细胞释放 M-CSF, 白细胞介素 17 (IL-17) 也可以促进辅助性 T 细胞 1 (Th1) 释放 M-CSF。M-CSF 与其在单核细胞表面表达的受体 M-CSFR 结合从而诱导破骨细胞的早期分化^[11]。同时, M-CSF 还可调节 OPG mRNA 的表达和蛋白分泌, 进而影响破骨细胞的活性^[17]。

此外, 大量的炎症细胞因子包括肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 1 (IL-1)、白细胞介素 6 (IL-6) 和 IL-17 等浸润在 RA 局部微环境中, 会增加 RANKL 的表达, 导致破骨细胞分化和活性增加, 继而引起骨破坏^[3]。TNF- α 主要来源于活化的巨噬细胞和成纤维细胞, 是 RA 骨破坏和炎症反应的重要细胞因子, 能够诱导 NF- κ B 激活活化 T 细胞核因子蛋白 c1 (NFATc1) 信号通路, 促使破骨细胞分化成熟^[18]。TNF- α 还可以上调 SF 中 Dickkopf 相关蛋白 1 (DKK-1) 的表达, 抑制成骨细胞生成^[19]。IL-17 由 CD4⁺ T 细胞分泌, 可以促使成纤维细胞产生 RANKL, 还能够诱导中性粒细胞、巨噬细胞和肥大细胞产生 IL-6、IL-1 等炎症因子, 进一步上调 SF 的 RANKL 表达, 促进破骨细胞形成; 同时, IL-6 也可以促使 Th17 细胞的分化和 IL-17 的产生^[20]。

2 骨免疫微环境调控破骨细胞的成熟分化, 干预 RA 骨破坏进程

以 T 细胞、B 细胞为主的免疫细胞通过复杂的通信网络分泌细胞因子、趋化因子、生长因子和细胞外基质 (ECM) 的蛋白质等, 共同组成了庞大复杂的免疫微环境^[21]。免疫细胞在骨免疫微环境中扮演着中心调控的角色, 通过调节不同细胞因子的表达, 调控破骨细胞分化成熟及炎症反应^[22]。研究^[20]表明, RA 免疫失衡环境下, 炎症反应使 T 细胞、B 细胞分化为多种免疫亚型细胞和细胞因子, 促进破骨细胞的形成与分化, 使关节炎症发展至骨侵蚀。

在免疫失衡炎症环境下, T 细胞分泌炎症细胞因子, 其中 CD4⁺ T 细胞是骨偶联的关键调节因子,

CD4⁺ T 细胞分为 Th1、辅助性 T 细胞 2 (Th2)、Th17 和调节性 T 细胞 (Treg) 4 种类型。Th1 细胞分泌 γ 干扰素 (IFN- γ) 和骨吸收细胞因子如 TNF- α 、IL-1 等, 被认为在骨质丢失过程中起主要作用; Th2 细胞分泌细胞因子白细胞介素 4 (IL-4), 抑制破骨细胞形成^[23]; Th17 细胞分泌的 IFN- γ 和 IL-17, 主要调控破骨前体细胞增殖、分化和凋亡; Treg 细胞分泌白细胞介素 10 (IL-10), 调节破骨细胞的生成和骨吸收^[24]。目前, 不断有新的细胞亚群被界定, 其与破骨细胞分化的关系需要进一步研究。

在骨免疫微环境中, B 细胞可接受来自 T 细胞的信号而产生作用, Th1 细胞及 Th2 细胞分泌的相关细胞因子, 可激活 B 细胞分化, 使 B 细胞产生 TNF- α 、转化生长因子 β (TGF- β) 等细胞介质, 促进或抑制破骨细胞的分化, 从而参与调节骨代谢。研究^[25]表明, 采用 B 细胞耗竭疗法可以不同程度减轻 RA 患者的临床症状, 同时通过平衡成骨和破骨的关系, 抑制关节损伤, 延缓骨破坏。另有研究检测正常人及 RA 患者外周血和滑膜组织中 B 细胞亚群产生 RANKL 的情况, 结果发现与健康人相比, RA 患者外周血中记忆 B 细胞能够表达更多的 RANKL^[26], 且大部分来源于骨髓的 OPG 均由 B 细胞产生, 通过 RANKL-RANK-OPG 通路维持骨代谢平衡^[27]。

3 破骨细胞反向作用于免疫微环境

破骨细胞可与免疫细胞相互作用, 相互调控, 从而创造出兼有“骨破坏”和“免疫抑制”的免疫微环境。从细胞起源、空间分布和功能调控等角度来看, 破骨细胞与巨噬细胞等有很多相似之处, 以不同的表型参与到炎症反应中。研究表明, 成熟破骨细胞表达程序性死亡配体 1 (PD-L1) 和半乳糖凝集素 9 (GAL9) 以诱导 T 细胞凋亡^[28], 还可以作为抗原提呈细胞激活 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞, 表达 IL-6、TNF- α 等炎症细胞因子。同时, 破骨细胞与树突状细胞 (DCs) 类似, 表达主要组织相容性复合体 (MHC) 以及共刺激分子 (CD80、CD86 和 CD40), 并摄取可溶性抗原, 依赖 MHC 呈递同种异体抗原并激活 CD4⁺ 和 CD8⁺ 同种反应性 T 细胞^[29]。此外, 破骨细胞还可以分泌组织蛋白酶 K, 增强造血干细胞 (HSC) 的活性, 影响 T 细胞和 B 细胞活化, 调控免疫微环境^[30]。一项追踪破骨细胞分裂和融合的研究表明, 破骨细胞分裂后还会形成一种新的细胞群, 其转录组不同于破骨细胞和巨

噬细胞,具有融合特性,且表达一些非典型破骨细胞基因,可形成破骨细胞参与骨吸收调控并受 RANKL 调节,这从另一个角度说明破骨细胞分化并不是最终结局,还有许多因素参与其中,这为探索骨免疫微环境的微观机制提供了新的思路^[31]。

4 “湿、热、瘀”是 RA 核心病机,是骨破坏的关键

我们认为,RA 骨破坏的病机本质与骨免疫微环境有着密切的联系,对 RA 辨证论治的实质就是重塑骨免疫微环境。RA 骨破坏当属中医学“骨痹”“骨蚀”范畴,受“肾主骨”理念的影响,临床中多从肾论治 RA 骨破坏,但是肾虚多发生于 RA 晚期,骨破坏在 RA 早中期即可出现,故单用“补肾壮骨”理论并不能完全解释 RA 骨破坏机制^[5]。《灵枢·刺节真邪》曾提到“热胜其寒,则烂肉腐肌为脓,内伤骨为骨蚀”,《千金要方》曰:“热毒流于四肢,历节肿痛”,《东垣十书》云:“热伤气,热则骨消筋缓”,《临证指南医案》有“初病湿热在经,久病瘀热入络”之说,这都为“湿、热、瘀”与“骨蚀”的密切联系提供了理论基础。随着人们生活节奏、饮食结构的变化以及对疾病研究的不断深入,“湿、热、瘀”与“骨蚀”的联系逐渐被认识。本团队结合经典理论与国医大师路志正等名老中医学术思想,并对全国 6 个地区百余家三甲医院进行真实世界的临床研究^[32]后认为,湿、热、瘀是活动性 RA 的核心病机,并提出“见骨损非独责之于肾”“痹病必挟瘀”“湿热瘀阻是 RA 骨破坏的主要证候”等观点。我们认为,湿、热、瘀既是致病因素,亦是病理产物,且三者可相互搏结,兼夹为病。外来湿邪乘虚而入,或脾胃运化失职,津液代谢受阻,使内、外合邪生湿化浊;湿浊留恋,气机失畅,郁而化热,湿与热合其势更盛;湿热邪恋,久居不去,血脉瘀滞,乃生瘀血^[33],痹阻经络,不通则痛,引发肢体经络关节肿胀疼痛、屈伸不利,甚至畸形等。

有学者^[34]在对 RA 患者淋巴细胞比值与中医证型的研究中发现在骨破坏中发挥重要作用的 CD4⁺T 细胞与湿热痹阻、痰瘀阻滞(中医证型)密切相关,且 CD4⁺T/IL-6<30 和 CD4⁺T/IFN- α <205 是 RA 热证的特征性表现^[35]。一项“药-证对应”的网络药理学研究^[36]也表明热证 RA 可能与 T 细胞受体信号通路及粒细胞巨噬细胞刺激因子(GM-CSF)信号通路密切联系。临床研究提示瘀证 RA 患者凝

血因子水平明显升高,其参与炎症反应及骨代谢可能与 RANKL、TNF- α 、IL-6 等表达有关^[37],且“湿、热、瘀”与 C 反应蛋白、血沉等重要炎症指标有较高的相关性^[38]。上述研究都为“湿、热、瘀”与骨破坏的研究在微观层面提供了理论基础。综上所述,“湿、热、瘀”可能通过影响 T 细胞、B 细胞等免疫细胞及 TNF- α 、IL-6 等细胞因子改变骨免疫微环境,促使破骨细胞过度分化,导致不可逆的骨破坏。

5 清热活血方药能调控 RA 炎症反应,重塑骨免疫微环境

“湿、热、瘀”一定程度上反映了 RA 的持续炎症状态,持续炎症过程影响破骨细胞成熟分化,所造成的骨破坏是导致 RA 患者残障的重要原因^[33]。而清热活血方药能调控 RA 炎症反应,重塑骨免疫微环境,延缓骨破坏进程。临床统计显示清热活血类方药能够降低诱导破骨细胞分化的因子水平,上调抑制破骨细胞的因子表达,达到较好的骨保护作用^[39]。同时,清热活血法联合托珠单抗可以有效降低 RA 患者炎症水平,减少关节肿痛数和疾病活动度,改善关节功能^[40];具有清热功效的速效热痹饮能够降低骨代谢等相关指标,抑制骨吸收^[41]。本课题组对 RA 患者双手 X 线、Sharp 评分、关节侵蚀程度等骨破坏的相关因素进行了长期的追踪与随访,发现清热活血方药可以改变 RA 患者中远期的骨破坏进展速率^[42-44]。

在清热活血类方药改善 RA 骨破坏的机制方面,有学者认为其可能通过抑制 TNF- α 、IL-6 等炎症细胞因子达到延缓骨破坏的目标^[5],通过上调 IL-10、下调 IL-17 等免疫效应因子,调节机体免疫,影响免疫微环境^[45]。对胶原诱导性关节炎(CIA)大鼠的研究发现,清热活血方药可以下调 TNF- α 、IL-17、白细胞介素 1 β (IL-1 β)等细胞因子的水平,抑制破骨细胞过度分化^[46]。RA 患者 SF 的检测也提示清热活血方药能够抑制 RANK、IL-17 及 TNF- α 的表达,促进 OPG 分泌^[47]。团队前期研究表明,清热活血方可以影响 Wnt 信号通路,平衡 DKK-1 和脂蛋白相关蛋白 5(LRP5),发挥骨保护作用^[48];还可以调节肠道菌群失衡,改善辅助性 T 细胞(Th)/Treg 的失衡,抑制 CIA 大鼠关节炎症和血管新生^[45]。同时,另有研究^[49]表明,清热活血方药能够改变 B 细胞的功能,调节白细胞介素 21(IL-21)及 B 淋巴细胞趋化因子,抑制 RA 骨破坏。

具体药物方面,有研究通过基因本体论(GO)分类富集分析和基因组百科全书(KEGG)通路富集分析发现清热活血类方药(金银花、土茯苓、丹参等)可能以多靶点、多通道进行调控来治疗RA^[6];金银花有效成分可以干预TNF- α 诱导的SF,促进滑膜细胞的凋亡,抑制滑膜细胞增殖和炎症反应^[50];土茯苓-金银花药对可能通过TNF信号通路、T细胞受体信号通路、破骨细胞分化等参与RA发病的炎症反应^[51];丹参可能通过影响TNF- α 及NF- κ B调控SF的增殖和凋亡,改善滑膜增生和炎性细胞浸润^[52]。这些均提示我们清热活血类方药在重塑RA骨免疫微环境中的重要意义。

6 结语

RA病程的长期性、病机的复杂性、病势的反复性,尤其是疾病的致畸性均是临床中亟待解决的问题,而中医药在改善患者症状、延缓骨破坏方面的独特优势已有充分的证据支持。本文从RA“湿、热、瘀”的核心病机着手,阐述了骨免疫微环境下免疫细胞、炎症因子及成骨-破骨细胞交互作用的空间网络,并结合前期研究基础,分析了清热活血方药多组分、多靶点重塑RA骨免疫微环境的可能机理,为中医药治疗RA骨破坏拓展了新的思路。随着蛋白组学、基因组学、单细胞测序等技术的发展,绘制骨免疫微环境的动态景观图,挖掘RA核心证候的生物学内涵,进一步发挥中医药的优势将可能是我们未来的研究方向。

参考文献

- [1] NAKASHIMA T. Osteoclast biology and osteoimmunology [J]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*, 2015, 38(1): 17-25.
- [2] TATEIWA D, YOSHIKAWA H, KAITO T. Cartilage and bone destruction in arthritis: pathogenesis and treatment strategy: a literature review [J]. *Cells*, 2019, 8(8): 818.
- [3] LIN Y J, ANZAGHE M, SCHULKE S. Update on the path mechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis [J]. *Cells*, 2020, 9(4): 880.
- [4] FRAENKEL L, BATHON JM, ENGLAND BR, et al. 2021 American college of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2021, 73(7): 924-939.
- [5] 李光耀. 清热活血方治疗类风湿关节炎5年放射学观察及其拆方对TNF- α 、IL-6影响[D]. 北京: 中国中医科学院, 2018.
- [6] 柯丽青, 成文翔, 林结桃, 等. 基于网络药理学探讨清热活血方抗类风湿性关节炎的作用机制[J]. *世界中医药*, 2021, 16(22): 3292-3297.
- [7] GUO Q, WANG Y, XU D, et al. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies [J]. *Bone Res*, 2018, 6(7): 15.
- [8] MCINNES IB, SCHETT G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Lancet*, 2017, 389(10086): 2328-2337.
- [9] REDLICH K, HAYER S, RICCI R, et al. Osteoclasts are essential for TNF-alpha-mediated joint destruction [J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(10): 1419-1427.
- [10] BAUM R, GRAVALLESE EM. Impact of inflammation on the osteoblast in rheumatic diseases [J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2014, 12(1): 9-16.
- [11] BOYCE BF. Advances in the regulation of osteoclasts and osteoclast functions [J]. *J Dent Res*, 2013, 92(10): 860-867.
- [12] YOKOTA K. Inflammation and osteoclasts [J]. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*, 2017, 40(5): 367-376.
- [13] ONO T, HAYASHI M, SASAKI F, et al. RANKL biology: bone metabolism, the immune system, and beyond [J]. *Inflamm Regen*, 2020, 40: 2. doi: 10.1186/s41232-019-0111-3.
- [14] TAKAYANAGI H. Osteoimmunology and the effects of the immune system on bone [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2009, 5(12): 667-676.
- [15] OKAMOTO K, TAKAYANAGI H. Regulation of bone by the adaptive immune system in arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(3): 219.
- [16] LI Y, TORALDO G, LI A, et al. B cells and T cells are critical for the preservation of bone homeostasis and attainment of peak bone mass in vivo [J]. *Blood*, 2007, 109(9): 3839-3848.
- [17] SAIDENBERG KN, BESSIS N, COHEN-SOLAL M, et al. Osteoprotegerin and inflammation [J]. *Eur Cytokine Netw*, 2002, 13(2): 144-153.
- [18] ASAGIRI M, TAKAYANAGI H. The molecular understanding of osteoclast differentiation [J]. *Bone*, 2007, 40(2): 251-264.
- [19] SHIM JH, STAVRE Z, GRAVALLESE EM. Bone loss in rheumatoid arthritis: basic mechanisms and clinical implications [J]. *Calcif Tissue Int*, 2018, 102(5): 533-546.
- [20] TSUKASAKI M, TAKAYANAGI H. Osteoimmunology: evolving concepts in bone-immune interactions in health and disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(10): 626-642.
- [21] SCHLUNDT C, SCHELL H, GOODMAN SB, et al. Immune modulation as a therapeutic strategy in bone rege-

- neration[J]. J Exp Orthop, 2015,2(1): 1.
- [22]SCHMIDT-BLEEK K, SCHELL H, LIENAU J, et al. Initial immune reaction and angiogenesis in bone healing [J]. J Tissue Eng Regen Med, 2014,8(2): 120-130.
- [23]TANG M, TIAN L, LUO G, et al. Interferon-gamma-mediated osteoimmunology [J]. Front Immunol, 2018, 9: 1508. doi:org/10.3389/fimmu.2018.01508.
- [24]WEYAND CM, GORONZY JJ. The immunology of rheumatoid arthritis[J]. Nat Immunol, 2021,22(1): 10-18.
- [25]LEE D, ROJAS OL, GOMMERMAN JL. B cell depletion therapies in autoimmune disease: advances and mechanistic insights[J]. Nat Rev Drug Discov, 2021,20(3): 179-199.
- [26]MEEDNU N, ZHANG H, OWEN T, et al. Production of RANKL by memory B cells: a link between B cells and bone erosion in rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheumatol, 2016,68(4): 805-816.
- [27]FREYTES DO, KANG JW, MARCOS-CAMPOS I, et al. Macrophages modulate the viability and growth of human mesenchymal stem cells [J]. J Cell Biochem, 2013,114(1): 220-229.
- [28]TAKAYANAGI H. RANKL as the master regulator of osteoclast differentiation[J]. J Bone Miner Metab, 2021, 39(1): 13-18.
- [29]LI H, HONG S, QIAN J, et al. Cross talk between the bone and immune systems: osteoclasts function as antigen-presenting cells and activate CD4⁺ and CD8⁺ T cells[J]. Blood, 2010,116(2): 210-217.
- [30]IBANEZ L, ABOU-EZZI G, CIUCCI T, et al. Inflammatory osteoclasts prime TNF alpha-producing CD4⁺ T cells and express CX3 CR1[J]. J Bone Miner Res, 2016,31(10): 1899-1908.
- [31]MCDONALD MM, KHOO WH, NG PY, et al. Osteoclasts recycle via osteomorphs during RANKL-stimulated bone resorption[J]. Cell, 2021,184(5):1330-1347.
- [32]王建, 巩勋, 唐晓颇, 等. 1602 例类风湿关节炎患者中医证候分布特点的多中心横断面调查[J]. 中医杂志, 2018,59(11): 963-967.
- [33]刘蔚翔, 姜泉. 类风湿关节炎“湿、热、瘀”病机理论探析[J]. 中医杂志, 2020,61(24): 2148-2153.
- [34]郑桂华, 邱明山, 徐振兴, 等. 类风湿关节炎血清瘦素、CD4⁺/CD8⁺淋巴细胞比值与中医证型分析[J]. 风湿病与关节炎, 2021,10(4): 13-16.
- [35]姚传辉, 陶庆文, 陈嘉琪, 等. 类风湿关节炎寒热证候淋巴细胞亚群及细胞因子的差异分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2021,41(12): 1456-1460.
- [36]牛旭艳, 李健, 吕诚, 等. 类风湿性关节炎热证“药-证对应”机制的网络药理学研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012,18(8): 299-303.
- [37]张旭飞. 类风湿关节炎血瘀证与血浆凝血因子XIII的相关性研究[D]. 承德:承德医学院, 2018.
- [38]李克嵩, 巩勋, 姜泉, 等. 863 例女性类风湿关节炎患者不同证候与相关指标关系探讨[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2020,28(10): 10-12,16.
- [39]周新尧, 吕爱平, 姜泉, 等. 清热活血类方药对类风湿关节炎骨破坏影响的研究与思考[J]. 中国中西医结合杂志, 2016,36(7): 891-895.
- [40]张迪, 刘英, 姜萍, 等. 清热活血法联合托珠单抗治疗类风湿关节炎的临床疗效观察[J]. 时珍国医国药, 2019,30(8): 1928-1931.
- [41]郭明阳, 罗勇, 刘德芳, 等. 类风湿关节炎骨代谢变化及清热解毒方药的干预作用[J]. 中国中医药信息杂志, 2011,18(12): 14-16.
- [42]JIANG Q, ZHOU X, WANG L, et al. A one-year evaluation of radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis treated by Qingre Huoxue Decoction. [J]. Chin J Integr Med, 2012,18(4):256-261.
- [43]杜羽. 清热活血方药治疗类风湿关节炎 3 年远期临床疗效评价[D]. 北京:北京中医药大学, 2013.
- [44]李光耀, 唐晓颇, 姜泉, 等. 清热活血方药治疗类风湿关节炎骨破坏 5 年期放射学观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2019,14(4): 516-520.
- [45]武子英. 清热活血方调节 CIA 大鼠肠道微生态和 Th/Treg 的分子机制研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2018.
- [46]崔家康. 清热活血方调控外泌体 miRNA 干预类风湿关节炎骨破坏的机制及方药优化研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2020.
- [47]刘彦龙, 杨林, 刘娟云. 清热活血方药对类风湿患者成纤维样滑膜细胞 OPG、RANKL、TNF- α 及 IL-17 表达影响分析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2015,21(5): 549-552.
- [48]李波. 从 Dkk/Wnt 信号通路探讨清热活血方药治疗类风湿关节炎的“护骨”机制[D]. 杭州:浙江中医药大学, 2016.
- [49]李剑明. 清热活血方对 CIA 大鼠滑膜组织 B 细胞浸润程度及 IL-21、CXCL13 表达的影响[D]. 北京:中国中医科学院, 2019.
- [50]管印. 金银花复方治疗活动期 RA 湿热瘀阻证临床观察及单体 GALU 对 FLS 影响的研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2021.
- [51]李露, 曹晔文, 王欣妍, 等. 基于网络药理学的“土茯苓-金银花”药对治疗类风湿关节炎作用机制研究[J]. 北京中医药, 2021,40(4): 425-430.
- [52]刘维, 杨会军, 吴沅皞, 等. 中药及其有效成分影响类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞增殖和凋亡的研究进展[J]. 中草药, 2016,47(5): 844-850.

(下转第 1007 页)