

黄芩清热除痹胶囊调控 LncRNA EBLN3P/miR-369-3p/NFIX-JAK/STAT 信号通路改善类风湿关节炎患者临床及实验指标的随机对照试验

孙梦雨¹, 汪元^{2*}, 刘菲菲¹, 吴爱红¹

(1. 安徽中医药大学第一临床医学院, 合肥 230601; 2. 安徽中医药大学第一附属医院, 合肥 230601)

[摘要] 目的:观察黄芩清热除痹胶囊(HQC)对类风湿关节炎(RA)湿热痹阻证患者的临床疗效,并探讨其通过调控长链非编码 RNA(LncRNA) EBLN3P/微小 RNA(miR)-369-3p/核转录因子 IX(NFIX)-Janus 激酶(JAK)/信号转导及转录激活因子(STAT)信号通路改善 RA 患者临床及实验指标的作用机制,为中医药治疗 RA 提供新的实验依据和潜在治疗靶点。方法:采用随机对照试验设计,将 100 例符合标准的 RA 患者分为观察组和对照组,各 50 例,并另设 50 例健康对照组。对照组予来氟米特+美洛昔康,观察组加用黄芩清热除痹胶囊,治疗 4 周后评估疗效。观察指标包括西医[28 个关节疾病活动度(DAS28)评分、中国类风湿关节炎患者报告的疾病活动度指数(CPRI-RA)、健康调查简表(SF-36)、患者视觉模拟评分(VAS)、患者疾病评估分数(PGA)、医生疾病评估分数(PhGA)、焦虑自评量表(SAS)/抑郁自评量表(SDS)]、中医证候积分[中医湿热证候量化积分(TCMSS-RADHP)、中医脾虚证候量化积分(TCMSS-RASDP)],以及实验室指标[红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸肽(CCP)抗体、成纤维细胞生长因子(bFGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶(MMP)-2/9、磷酸化(p)-JAK2/STAT3 和 LncRNA EBLN3P/miR-369-3p/NFIX 表达],以全面探讨其作用机制。结果:研究共纳入 45 例健康对照(男 34 例,女 11 例)及 87 例 RA 患者(男 22 例,女 65 例),患者中位年龄 56 岁,中位病程 10 年,中位体质指数(BMI)21.51 kg·m⁻²。与健康对照组比较,RA 组表现出典型免疫炎症激活状态:ESR、抗 CCP 抗体、CRP 及 RF 水平均显著升高($P<0.01$);临床症状评分(DAS28、VAS、PGA、PhGA、CPRI-RA 及中医证候积分)明显升高($P<0.05$, $P<0.01$),而 SF-36 各维度评分显著降低($P<0.01$)。分子检测显示,RA 组 LncRNA EBLN3P、miR-369-3p 表达异常, JAK/STAT 通路关键蛋白[JAK2/磷酸化(p)-JAK2、STAT3/p-STAT3]及血管新生指标(VEGF、bFGF、MMP-2/9)表达显著上调, NFIX 表达明显下调($P<0.05$, $P<0.01$)。Spearman 相关性分析进一步表明, LncRNA EBLN3P/miR-369-3p/NFIX-JAK/STAT 通路关键分子与免疫炎症指标及临床症状评分呈明显相关性($P<0.05$, $P<0.01$)。在治疗应答方面,两组患者 ESR、抗 CCP、CRP、RF 水平均较治疗前显著降低($P<0.01$), DAS28、CPRI-RA、VAS、PGA、PhGA、中医证候积分、SAS、SDS 及 SF-36 各维度评分均显著改善($P<0.01$);且观察组在 SAS、SDS、PGA、TCMSS-SDP 及 SF-36 中的 PF、BP、GH、VT、SF 等指标改善明显优于对照组($P<0.05$)。实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)检测显示,治疗后各组 LncRNA EBLN3P、miR-369-3p、NFIX、JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3、VEGF、bFGF、MMP-2、MMP-9 mRNA 表达均较治疗前显著改善($P<0.01$),其中观察组对 p-JAK2、STAT3、p-STAT3 及 MMP-9 的调控作用明显优于对照组($P<0.05$)。Apriori 关联规则分析显示, HQC 治疗与 TCMSS-RADHP、ESR、SF、DAS28、SAS、SDS 等指标降低,以及 VT、GH、RP 等评分提高显著相关(置信度>80%,支持度>50%)。安全性方面,观察组 2 例出现轻度胃肠不适,对照组 1 例发生皮疹,均经对症处理后缓解。结论: HQC 靶向调控 LncRNA EBLN3P/miR-369-3p/NFIX-JAK/STAT 轴,抑制血管新生与炎症反应,显著改善 RA 患者免疫炎症指标、临床症状及生活质量,实现症状-生活质量协同提升。

[关键词] 黄芩清热除痹胶囊; 类风湿关节炎; 信号通路; 随机对照研究

[中图分类号] R242;R575;R256.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)17-0192-11

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20260596

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20251210.1357.002>

[网络出版日期] 2025-12-10 16:50:34 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



[收稿日期] 2025-08-24

[基金项目] 安徽省自然科学基金面上项目(2208085MH268);安徽省高等学校科学研究项目(2023AH050810);安徽省青年领军后备人才支持项目(中发展[2022]4号);国家中医药传承创新项目(发改办社会[2022]366号);国家高水平中医药重点学科项目(国中医药人教函[2023]85号);新安医学教育部重点实验室开放基金项目(2020xayx01);安徽省名中医刘健工作室建设项目(中医药发展秘[2018]11号)

[第一作者] 孙梦雨,在读硕士,从事中医药防治风湿病研究,E-mail:3253806681@qq.com

[通信作者] *汪元,博士后,副教授,从事中医药防治风湿病学研究,E-mail:echowang0268@126.com

A Randomized Controlled Trial on Regulation of LncRNA EBLN3P/miR-369-3p/NFIX-JAK/STAT Signaling Pathway by Huangqin Qingre Chubi Capsules to Restore Clinical and Laboratory Indicators in Patients with Rheumatoid Arthritis

SUN Mengyu¹, WANG Yuan^{2*}, LIU Feifei¹, WU Aihong¹

(1. The First Clinical Medical College of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230601, China;

2. The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230601, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the clinical efficacy of Huangqin Qingre Chubi capsules (HQC) in patients with rheumatoid arthritis (RA) and the syndrome of dampness-heat obstruction and investigate the mechanism by which HQC restore clinical and laboratory parameters in RA patients through regulation of the long non-coding RNA (LncRNA) endogenous Bornavirus-like nucleoprotein 3 pseudogene (EBLN3P)/miR-369-3p/nuclear factor I X (NFIX) -Janus kinase (JAK)/signal transducer and activator of transcription (STAT) signaling pathway, thereby providing new experimental evidence and potential therapeutic targets for the traditional Chinese medicine (TCM) treatment of RA. **Methods:** A randomized controlled trial design was adopted, with 100 RA patients meeting the criteria assigned into an observation group ($n=50$) and a control group ($n=50$). In addition, 50 healthy controls were enrolled. The control group received leflunomide plus meloxicam, while the observation group additionally received HQC. Efficacy was assessed after 4 weeks of treatment. Observation indicators including Western medicine indicators (DAS28, CPRI-RA, SF-36, VAS, PGA, PhGA, and SAS/SDS), TCM syndrome scores (TCMSS-RADHP, TCMSS-RASDP), and laboratory indicators (ESR, CRP, RF, anti-CCP antibody, VEGF, bFGF, MMP-2/9, p-JAK2/STAT3, and LncRNA EBLN3P/miR-369-3p/NFIX expression) were measured to comprehensively explore the therapeutic mechanism of HQC. **Results:** The study included 45 healthy controls (34 males and 11 females) and 87 RA patients (22 males and 65 females). The median age, median disease duration, and median BMI of patients were 56 years old, 10 years, and $21.51 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$, respectively. Compared with healthy controls, the RA group exhibited a typical state of immune-inflammatory activation as manifested by elevated levels of ESR, anti-CCP antibodies, CRP, and RF ($P<0.01$), raised clinical symptom scores (DAS28, VAS, PGA, PhGA, CPRI-RA, and TCM symptoms) ($P<0.05$, $P<0.01$), and reduced SF-36 domain scores ($P<0.01$). Molecular detection revealed abnormal expression of LncRNA EBLN3P and miR-369-3p, upregulated expression of key proteins in the JAK/STAT pathway (JAK2/p-JAK2 and STAT3/p-STAT3) and angiogenesis markers (VEGF, bFGF, and MMP-2/9), and downregulated expression of NFIX ($P<0.05$, $P<0.01$) in the RA group. Spearman correlation analysis further demonstrated associations of key molecules in the LncRNA EBLN3P/miR-369-3p/NFIX-JAK/STAT pathway with immune-inflammatory markers and clinical symptom scores ($P<0.05$, $P<0.01$). Regarding treatment response, both groups showed reductions in ESR, anti-CCP, CRP, and RF levels compared with baseline ($P<0.01$) and restored scores of DAS28, CPRI-RA, VAS, PGA, PhGA, TCM symptoms, SAS, SDS, and all SF-36 domains ($P<0.01$). The observation group outperformed the control group in restoring the scores of SAS, SDS, PGA, TCMSS-SDP, and SF-36 domains (PF, BP, GH, VT, and SF) ($P<0.05$). Real-time PCR analysis revealed that post-treatment expression levels of LncRNA EBLN3P, miR-369-3p, NFIX, JAK2, p-JAK2, STAT3, p-STAT3, VEGF, bFGF, MMP-2, and MMP-9 were recovered compared with pre-treatment levels ($P<0.01$). Notably, the observation group demonstrated superior regulatory effects on p-JAK2, STAT3, p-STAT3, and MMP-9 compared with the control group ($P<0.05$). Apriori association rule analysis revealed that HQC treatment was significantly correlated with reduced TCMSS-RADHP, ESR, SF, DAS28, SAS, and SDS scores, as well as increased VT, GH, and RP scores (confidence $>80\%$, support $>50\%$). Regarding safety, two patients in the observation group experienced mild gastrointestinal discomfort, and one patient in the control group developed a rash. All the symptoms resolved after symptomatic treatment. **Conclusion:** HQC target and regulate the LncRNA EBLN3P/miR-369-3p/NFIX-JAK/STAT axis to inhibit angiogenesis and inflammatory responses, reduce immune inflammatory markers, alleviate clinical symptoms, and improve the quality of life in RA patients, exerting synergistic effects on symptoms and quality of life.

[Keywords] Huangqin Qingre Chubi capsules; rheumatoid arthritis; signaling pathway; randomized controlled trial

类风湿关节炎(RA)是一种不明原因的慢性自身免疫性疾病,以对称性多关节炎为主要表现^[1]。其病理基础是滑膜炎,可导致进行性关节软骨侵袭和破坏^[2]。RA在女性中更为常见,估计影响世界人口的0.5%~1%^[3]。在中国,RA的患病率0.35%~0.45%^[4]。在中医学上,RA被归为“痹证”“历节病”

“疔痹”范畴^[5-6]。中医药治疗不仅可以有效改善RA患者的症状及体征,还能延缓疾病进程,且在治疗过程中不良反应较小,临床效果安全有效^[7-8]。

黄芩清热除痹胶囊(HQC)是由黄芩、栀子、薏苡仁、威灵仙、桃仁按10:9:30:10:5比例组成(专利号ZL201110095718.X),由安徽中医药大学第一附

属医院制剂中心提供。全方共奏健脾化湿、清热通络之效^[9-10],对湿热痹阻型RA效果显著。现代研究发现,HQC中的化合物以黄酮类为主,该类化合物具有抗炎、抗血管生成及免疫调节等作用。对RA关节内滑膜细胞的过度增殖、滑膜炎及关节变形等症状有显著作用^[11-12]。本课题组前期研究揭示了长链非编码RNA(LncRNA)EBLN3P/微小RNA(miR)-369-3p/核转录因子IX(NFIX)调控轴在血管新生与炎症反应中的关键作用,该效应主要通过激活Janus激酶(JAK)/信号转导及转录激活因子(STAT)信号通路实现^[13]。基于这一机制,本研究进一步提出科学假设:中药复方HQC可能通过调控该信号轴,从而改善RA患者的临床指标。为验证这一假设,本研究通过设计一项随机对照试验(RCT),系统评估黄芩清热除痹胶囊在RA患者中的临床疗效,并探讨其可能的作用机制,尤其是通过LncRNA EBLN3P/miR-369-3p/NFIX-JAK/STAT信号通路的调节作用。这不仅有助于丰富RA治疗的理论基础,还可以为临床实践提供新的治疗选择,推动中药在RA综合治疗中的应用。

1 资料

1.1 临床资料 既往研究显示HQC组总有效率是

96.6%,对照组总有效率是70%^[14]。本研究采用Med Sci 6.4.3软件中的两独立样本率比较模块进行样本量估算,以既往研究数据为参考,设定检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧),检验效能 $1-\beta=0.8$,组间分配比例为1:1。根据软件计算得出达到上述检验效能所需的理论最小样本量为每组24例。为进一步控制随访中可能发生的脱落(预计脱落率为10%),依据公式,校正后样本量=初始样本量/(1-脱落率),对样本量进行校正,得出每组至少需纳入27例。为确保研究的严谨性和足够的统计效力,本研究最终确定每组纳入50例,总计100例患者。从安徽中医药大学第一附属医院住院部筛选100例符合中西医双重诊断标准的RA患者作为研究对象。采用随机数字表法将患者分为观察组和对照组各50例,另选取同期健康体检者50例作为健康对照组,患者基线特征方面具有可比性。随访期间,观察组失访6例,对照组失访7例,最终完成观察组44例、对照组43例的完整数据收集。本研究严格遵循伦理规范,经安徽中医药大学第一附属医院伦理委员会审核批准(批号2025AH-57)并于国际传统医学临床试验注册平台完成注册(注册号ITMCTR2025001241)。所有受试者均签署书面知情同意书。研究流程见图1。

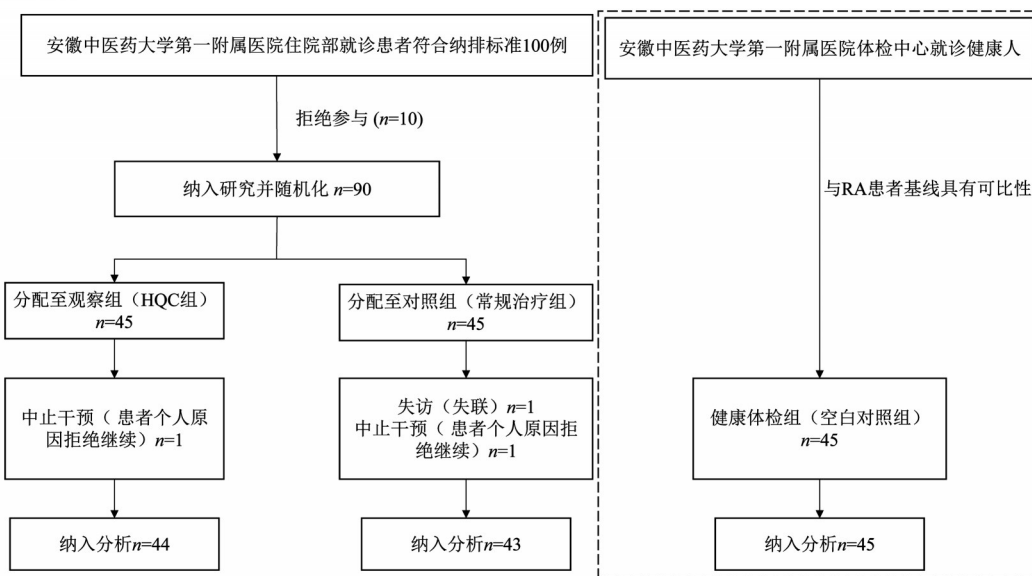


图1 研究流程

Fig. 1 Research process

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 符合2010年美国风湿病学会(ACR)/欧洲抗风湿病联盟(EULAR)RA诊断标准^[15]。

1.2.2 中医诊断标准 符合2025年中华中医药学

会风湿病分会发布的《类风湿关节炎病证结合诊疗指南》中湿热痹阻证诊疗标准^[16]。主证:①关节肿胀疼痛;②关节触之热感,或自觉热感,或关节局部皮色发红。次证:①发热;②心烦;③口渴或渴不欲饮;④小便黄。舌脉:舌质红,苔黄腻或黄厚,脉弦

滑或滑数。以下各证型具备主证2项,或主证1项+次证2项,结合舌、脉即可诊断。

1.3 纳入标准和排除标准

1.3.1 纳入标准 ①同时符合西医诊断标准及中医诊断标准;②年龄18~70岁;③自愿签署知情同意书。

1.3.2 排除标准 ①数据不完整者;②合并严重恶性肿瘤、心脑血管疾病、肝肾疾病、精神障碍者;③合并系统性红斑狼疮、银屑病关节炎等其他风湿免疫病者;④孕妇或计划在研究期间怀孕的女性;⑤对研究药物过敏或不耐受。

1.4 干预方法 (1)对照组:给予基础治疗来氟米特(苏州长征-欣凯制药有限公司,国药准字H20000550,规格:10 mg/片)10 mg,每天1次+美洛昔康(海南通用同盟药业有限公司,国药准字H20010174,规格:7.5 mg/片)7.5 mg,2次/d。

(2)观察组:在对照组基础上加黄芩清热除痹胶囊(皖药制字Z20200001,批号20220802,规格0.4 g/粒),每次口服1.2 g,每日3次,餐后服用。

4周后进行疗效观察。

1.5 观察指标

1.5.1 疗效观察指标 (1)西医临床观察指标:基于红细胞沉降率(ESR)的28个关节疾病活动度评分(DAS28-ESR)^[17]。中国类风湿关节炎患者报告的疾病活动度指数(CPRI-RA),健康调查简表(SF-36):生理机能(PF)、生理职能(RP)、躯体疼痛(BP)、一般健康状况(BP)、活力(VT)、社会功能(SF)、情感职能(RE)、精神健康(MH),患者视觉模拟评分(VAS),患者疾病评估分数(PGA),医生疾病评估分数(PhGA),焦虑自评量表(SAS),抑郁自评量表(SDS)。

(2)中医临床观察指标:中医湿热证候量化积分(TCMSS-RADHP)、中医脾虚证候量化积分(TCMSS-RASDP)。

1.5.2 实验室观察指标 (1)免疫炎症指标:炎症指标[ESR、C反应蛋白(CRP,货号/批号:RX106373H/052188808G373H)]、自身抗体[类风湿因子(RF,货号/批号:RX2D143526/052188808E3526)、环瓜氨酸肽(CCP,RX106660H/052188808G660H)]的表达水平。本研究采用酶联免疫吸附试验(ELISA)定量,检测试剂盒均购自泉州市睿信生物科技有限公司,所有操作步骤均严格按照试剂盒说明书进行。

(2)血管新生及JAK/STAT通路相关蛋白:成纤维细胞生长因子(bFGF)、血管内皮生长因子

(VEGF)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、JAK2、STAT3、磷酸化(p)-JAK2、p-STAT3的表达水平。

(3) LncRNA EBLN3P/miR-369-3p/NFIX 功能轴: LncRNA EBLN3P、miR-369-3p 及 NFIX 的 mRNA 表达水平。

1.5.3 安全性指标 记录治疗期间不良反应如消化系统症状、肝肾功能异常等。

2 检验分析方法

2.1 收集RA患者临床疗效量表和指标 严格遵循医学伦理规范,所有受试者均签署知情同意书。由经过统一培训的临床研究人员,采用标准化操作流程,分别在患者入院/出院时及治疗周期结束后进行量表评估,并同步从安徽中医药大学第一附属医院住院病历系统中调取录入患者的一般信息。为确保数据质量,采用双人背对背数据录入模式,并通过交叉核对与逻辑校验双重质控措施,保障研究数据的真实性与完整性。

2.2 实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)检测 LncRNA EBLN3P/miR-369-3p/NFIX 轴表达水平 为解析 LncRNA EBLN3P/miR-369-3p/NFIX 轴的表达水平,收集所有受试者外周血单核细胞(PBMCs)上清液,使用 TRIzol 试剂(ShareBio,货号SB-MR009,批号DS11)提取细胞总RNA依次加入三氯甲烷(批号20200214)、异丙醇(批号20220716)及无水乙醇(批号20230513)(均购自上海苏懿化学试剂有限公司)进行沉淀与洗涤。使用 All-in-One First-Strand Synthesis MasterMix (with dsDNase, iScience, 货号EG15133S,批号1334815091)将1 μg 总RNA逆转录为cDNA,反应条件为25℃ 10 min,42℃ 15 min,85℃ 5 min,所得cDNA于-20℃保存。PCR反应程序为95℃预变性30 s;40个循环(95℃变性10 s,60℃退火30 s,72℃延伸30 s),随后进行熔解曲线分析。Real-time PCR采用SYBR Green法,以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)为内参,采用2^{-ΔΔC_t}法分析目的基因相对表达量。引物序列见表1。

2.3 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测血管新生相关蛋白及通路蛋白表达 收集所有受试者PBMCs沉淀,采用放射免疫沉淀法(RIPA)裂解液[含1 mmol·L⁻¹苯甲基磺酰氟(PMSF)]冰上裂解PBMCs 30 min,12 000 r·min⁻¹离心15 min(离心半径8 cm)获取总蛋白。蛋白样品经5×十二烷基硫酸钠(SDS)上样缓冲液变性后,进行SDS-聚丙烯酰胺

表 1 检测指标引物

Table 1 Detection index primers

引物	序列(5'-3')	长度/bp
Hu-β-actin	上游 CCCTGGAGAAGAGCTACGAG	96
	下游 GGAAGGAAGGCTGGAAGAGT	
Hu-U6	上游 CTCGCTTCGGCAGCACA	94
	下游 AACGCTTCACGAATTTGCGT	
hsa-miR-369-3p	上游 CCGCGCAATACATGGTTG	60
	下游 AGTGCAGGGTCCGAGGTATT	
hsa-miR-369-3p RT	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGG	-
	TATTCGCACTGGATACGACAAAGAT	
Hu-Linc-EBLN3P	上游 GTCCAGTCTTTGAGGACCGA	151
	下游 TGGTTCCTATGCCAGATCG	
Hu-NFIX	上游 ACGGCTGCGATAGAACATGG	80
	下游 GGTGGAACATCACACGCT	

凝胶电泳(PAGE)电泳(浓缩胶 80 V、30 min,分离胶 120 V、60 min),每孔上样 30 μg。采用湿转法(300 mA 恒流)将蛋白转至甲醇活化的聚偏二氟乙烯(PVDF)膜,5%脱脂奶粉室温封闭 2 h 后,与一抗 4 ℃ 孵育过夜,TBST 洗涤后与辣根过氧化物酶(HRP)标记二抗(1:10 000)室温孵育 2 h。最后使用增强化学发光法(ECL)化学发光试剂显影,通过化学发光成像系统检测蛋白表达。鼠抗β-肌动蛋白(β-actin,理论分子量 42 kDa,分离胶浓度 10%)、山羊抗小鼠免疫球蛋白 G(IgG)、山羊抗兔 IgG(北京中杉金桥生物技术有限公司,批号分别为 19AW0505、249760203、247860216,稀释比例分别为 1:1 000、1:10 000、1:10 000);兔抗 bFGF、MMP-9、VEGF、JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3 抗体(江苏亲科生物研究中心有限公司,批号分别为 71v6233、35u3824、83m8093、22V9316、75d7669、15X8824、74M1478,理论分子量分别为 31、78、27、131、131、88、88 kDa,稀释比例均为 1:1 000,分离胶浓度均为 10%);兔抗 MMP-2 抗体(上海碧云天生物技术有限公司,批号 122722230518,理论分子量 72 kDa,稀释比例 1:500,分离胶浓度 10%)。

2.4 相关性分析 运用 Spearman 相关性分析方法,分析黄芩清热除痹胶囊治疗前后 44 例 RA 患者 LncRNA EBLN3P/miR-369-3p/NFIX-JAK/STAT 轴表达量与临床疗效、免疫炎症、血管新生及炎症因子等指标之间的相关性。

2.5 关联规则分析 采用关联规则分析法探讨 HQC 治疗效应。以 HQC 干预(T/F)为前项,疗效指标改善(T/F)为后项。疗效判定标准:①炎症指标

(ESR、CRP)、自身抗体(RF、抗 CCP)及症状评分(VAS、PGA、PhGA、CPRI-RA、SAS/SDS、中医证候积分)降低视为有效;②SF-36 各维度评分升高为有效;③分子标志物中 LncRNA EBLN3P、NFIX 表达下调及 miR-369-3p 表达上调为有效。运用 SPSS Modeler 26.0 软件,基于 Apriori 算法挖掘药物-疗效指标关联规则,并通过支持度与置信度评估关联强度,见公式(1)、(2)。

$$Support(A \rightarrow B) = \frac{Count(A \cap B)}{N} \quad (1)$$

$$Confidence(A \rightarrow B) = \frac{Support(A \cap B)}{Support(A)} = \frac{Count(A \cap B)}{Count(A)} \quad (2)$$

2.6 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计量资料符合正态分布者以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验(方差齐时)或校正 *t* 检验(方差不齐时);非正态分布数据以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以例(%)表示,组间比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 RA 患者基线特征和治疗应答指标变化 本研究纳入健康对照 45 例,最终完成随访并纳入分析的 RA 患者 87 例,其中观察组 44 例,对照组 43 例。观察组失访 6 例(失访率 12%),对照组失访 7 例(失访率 14%),失访原因主要为患者个人原因主动退出或失联。为评估失访对研究结果的影响,对完成试验者与失访者的基线资料(包括年龄、性别、病程、疾病活动度等)进行比较,结果显示各项基线指标差异均无统计学意义,表明失访为随机事件,其对最终结果的偏倚影响较小。

与健康对照组比较,RA 组 ESR、抗 CCP、CRP、RF 水平均较高;DAS28、VAS、PGA、PhGA、CPRI-RA 及中医证候积分均较高。分子检测方面,RA 组 Linc-EBLN3P、miR-369-3p、JAK2/p-JAK2、STAT3/p-STAT3、VEGF、bFGF、MMP-2、MMP-9 表达均高于 NC 组,而 NFIX 表达低于 NC 组。此外,RA 组 SF-36 各维度评分见表 2。

3.2 RA 患者分子通路与临床应答的相关性

Spearman 相关性分析显示,LncRNA EBLN3P/miR-369-3p/NFIX-JAK/STAT 信号通路关键分子与 RA 患者的免疫炎症指标及临床症状评分显著相关。具体而言,LncRNA EBLN3P 与 ESR、CRP、CCP、SDS、CPRI-RA 及 PF 评分均呈显著正相关,而与 BP、GH、VT 评分呈显著负相关($P < 0.01$)。miR-369-3p 与 ESR、PGA、PhGA、TCMSS-RADHP

表 2 RA 患者基线特征和治疗应答指标
Table 2 Baseline characteristics and treatment response indicators of RA patients

组别	例数	性别 ^①		年龄 ^③ /岁	病程 ^③ /年	BMI ^③ /kg·m ⁻²	ESR ^③ /mm·h ⁻¹	CCP ^③ /U·mL ⁻¹
		女	男					
健康对照组	45	34(75.56)	11(24.45)	55(44.5,66.5)	0(0,0)	21.05(19.48,22.87)	6.00(5.00,7.00)	2.70(1.80,3.5)
RA 组	87	65(74.71)	22(25.23)	56(49,66)	10(7,13)	21.51(19.72,23.88)	73.00(34.00,84.00)	88.78(36.87,156.80)
正常范围		NA		NA	NA	[18.5,23.9]	[2,12]	<4
组别	例数	CRP ^③ /mg·L ⁻¹		RF ^③ /IU·mL ⁻¹	DAS28 ^③ /分	SAS ^③ /分	SDS ^③ /分	VAS ^③ /分
健康对照组	45	3.50(1.80,3.35)		7.80(4.80,11.15)	NA	NA	NA	NA
RA 组	87	58.90(23.43,114.60)		54.60(34.06,76.77)	5.48(4.94,5.91)	56.60(45.70,63.00)	56.00(45.50,59.50)	5.00(4.00,6.00)
正常范围		<5		≤14	NA	<50	<50	[0,10]
组别	例数	PGA ^③ /分		PhGA ^③ /分	CPRI-RA ^③ /分	TCMSS-RADHP ^③ /分	TCMSS-SDP ^③ /分	PF ^③ /分
健康对照组	45	NA		NA	NA	NA	NA	NA
RA 组	87	6.00(5.00,7.00)		5.00(4.00,6.00)	7.00(5.00,9.00)	19.00(16.00,20.00)	17.00(14.00,19.00)	32.00(23.00,34.00)
正常范围		[0,10]		[0,10]	NA	NA	NA	≥50
组别	例数	RP ^③ /分		BP ^③ /分	GH ^③ /分	VT ^③ /分	SF ^③ /分	RE ^③ /分
健康对照组	45	NA		NA	NA	NA	NA	NA
RA 组	87	0.00(0.00,30.00)		33.00(25.00,43.00)	30.00(24.00,37.00)	32.00(24.00,38.00)	33.00(29.00,35.00)	0.00(0.00,24.00)
正常范围		≥50		≥50	≥50	≥50	≥50	≥50
组别	例数	MH ^③ /分		Linc-EBLN3P ^②	NFIX ^②	miR-369-3p ^②	JAK2 ^②	p-JAK2 ^②
健康对照组	45	NA		1.09±0.44	1.08±0.44	1.03±0.22	0.37±0.07	0.29±0.07
RA 组	87	44.00(33.00,49.00)		2.41±0.80	0.59±0.25	2.36±0.62	1.00±0.11	0.64±0.04
正常范围		≥50		NA	NA	NA	NA	NA
组别	例数	STAT3 ^②		p-STAT3 ^②	VEGF ^②	bFGF ^②	MMP-2 ^②	MMP-9 ^②
健康对照组	45	0.42±0.08		0.25±0.10	0.13±0.05	0.13±0.04	0.14±0.04	0.17±0.03
RA 组	87	0.93±0.14		0.80±0.10	0.57±0.11	0.53±0.10	0.58±0.12	0.57±0.07
正常范围		NA		NA	NA	NA	NA	NA

注:数据类型^①例(%);^② $\bar{x}\pm s$; ^③ $M(P_{25},P_{75})$

及 TCMSS-RASDP 评分呈负相关,而与 SF、VT 评分呈正相关($P<0.05$, $P<0.01$)。NFIX 与 ESR 及 VT 评分呈正相关($P<0.05$, $P<0.01$)。此外,ESR 与 BP、GH 评分呈正相关,CRP 与 CPRI-RA、BP 评分亦呈正相关($P<0.01$)。见增强出版附加材料。

3.3 HQC 对 RA 患者治疗应答指标的影响 通过比较两组 RA 患者治疗前后指标变化,进一步验证了 HQC 治疗与免疫炎症及临床症状的关联性。结果显示,与本组治疗前比较,免疫炎症方面,两组治疗后 ESR、CCP、CRP 及 RF 水平均显著降低($P<0.01$);临床应答方面,两组治疗后 DAS28、CPRI-RA 评分、VAS、PGA、PhGA 评分、TCMSS-RADHP、TCMSS-RASDP 评分、SAS、SDS 评分及 SF-36 各维度(PF、RP、BP、GH、VT、SF、RE、MH)均显著改善($P<0.01$)。与对照组治疗后比较,观察组在 SAS、

SDS、PGA、TCMSS-SDP 及 SF-36 中的 PF、BP、GH、VT、SF 等指标改善更为显著($P<0.01$),提示 HQC 治疗在改善 RA 患者免疫炎症、临床症状及心理状态方面具有更优的疗效。见表 3。

3.4 HQC 对 RA 患者分子通路 mRNA 及血管新生蛋白的影响 研究结果显示,与本组治疗前比较,治疗后两组患者 LncRNA EBLN3P、NFIX mRNA 表达显著降低,miR-369-3p mRNA 表达显著升高($P<0.01$)。与本组治疗前比较,治疗后两组患者 JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3、VEGF、bFGF、MMP-2、MMP-9 蛋白表达均显著降低($P<0.01$)。值得注意的是,除 p-JAK($P=0.001\ 8$)、STAT3($P=0.043\ 9$)、p-STAT3($P=0.026\ 2$)和 MMP-9($P=0.016\ 0$)外,观察组其他指标的改善效果与对照组比较差异均无统计学意义,提示其是 HQC 发挥治疗作用的主要物质

表 3 HQC 干预后 RA 患者临床应答指标的比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

Table 3 Comparison of clinical response indicators in RA, patients after HQC intervention [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	时间	ESR/mm·h ⁻¹	CCP/U·mL ⁻¹	CRP/mg·L ⁻¹	RF/IU·mL ⁻¹	DAS28/分	SAS/分	PF/分
观察组	44	治疗前	59.50(30.25, 87.50)	78.34(24.35, 178.09)	48.01(22.07, 105.08)	51.78(33.25, 67.87)	5.54(4.78, 5.89)	56.75(55.00, 65.45)	34.00(23.25, 35.75)
		治疗后	46.50(30.00, 66.75) ¹⁾	61.90(17.83, 157.55) ¹⁾	39.95(21.72, 87.33) ¹⁾	45.64(21.88, 69.60) ¹⁾	4.30(3.91, 4.89) ¹⁾	47.95(40.80, 51.35) ^{1,2)}	38.00(35.25, 45.00) ^{1,2)}
对照组	43	治疗前	78.00(41.25, 84.00)	93.78(57.11, 141.87)	74.32(28.53, 127.35)	54.30(34.53, 78.35)	5.35(4.89, 6.00)	55.50(45.15, 57.45)	29.00(23.00, 33.00)
		治疗后	46.00(25.25, 57.00) ¹⁾	74.60(34.37, 133.25) ¹⁾	62.79(34.72, 101.73) ¹⁾	45.63(21.88, 69.60) ¹⁾	4.30(3.91, 4.89) ¹⁾	47.95(40.80, 51.35) ¹⁾	38.00(35.25, 45.00) ¹⁾
组别	例数	时间	SDS/分	VAS/分	PGA/分	PhGA/分	CPRI-RA/分	TCMSS-RADHP/分	TCMSS-SDP/分
观察组	44	治疗前	56.30(45.60, 62.38)	5.00(3.00, 6.00)	6.00(5.00, 7.00)	5.00(5.00, 6.00)	6.50(5.00, 8.00)	17.00(15.00, 20.00)	15.00(13.00, 18.75)
		治疗后	44.50(40.00, 48.90) ^{1,2)}	4.00(3.00, 4.00) ¹⁾	3.00(3.00, 4.00) ^{1,2)}	3.00(3.00, 4.00) ¹⁾	5.00(4.00, 6.00) ¹⁾	13.00(12.00, 14.00) ¹⁾	12.00(9.25, 13.00) ^{1,2)}
对照组	43	治疗前	56.00(49.95, 57.93)	5.00(4.00, 6.00)	5.00(4.00, 6.00)	5.00(4.00, 6.00)	7.50(6.00, 9.00)	19.00(17.25, 20.00)	17.00(15.00, 19.00)
		治疗后	44.50(40.00, 48.90) ¹⁾	4.00(3.00, 4.00) ¹⁾	3.00(3.00, 4.00) ¹⁾	3.00(3.00, 4.00) ¹⁾	3.00(3.00, 4.00) ¹⁾	13.00(12.00, 14.00) ¹⁾	12.00(9.25, 13.00) ¹⁾
组别	例数	时间	RP/分	BP/分	GH/分	VT/分	SF/分	RE/分	MH/分
观察组	44	治疗前	0.00(0.00, 23.00)	35.00(30.25, 66.00)	31.00(24.00, 42.75)	29.00(23.25, 42.75)	34.00(29.25, 42.75)	0.00(0.00, 30.00)	43.00(33.25, 45.00)
		治疗后	0.00(0.00, 42.25) ¹⁾	36.00(35.00, 45.00) ^{1,2)}	43.00(35.00, 47.00) ^{1,2)}	33.50(30.25, 46.75) ^{1,2)}	35.00(34.00, 45.75) ^{1,2)}	0.00(0.00, 45.00) ¹⁾	56.00(45.00, 56.00) ¹⁾
对照组	43	治疗前	0.00(0.00, 32.75)	26.50(23.00, 35.75)	29.00(24.00, 35.75)	33.00(30.00, 34.00)	31.00(29.00, 34.00)	0.00(0.00, 22.75)	44.00(32.25, 55.75)
		治疗后	0.00(0.00, 42.25) ¹⁾	36.00(35.00, 45.00) ¹⁾	43.00(35.00, 47.00) ¹⁾	33.50(30.25, 46.75) ¹⁾	35.00(34.00, 45.75) ¹⁾	0.00(0.00, 45.00) ¹⁾	56.00(45.00, 56.00) ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.01$,治疗后与对照组比较²⁾ $P<0.01$

基础。这一结果从分子水平证实了 HQC 在调控 LncRNA EBLN3P/miR-369-3p/NFIX-JAK/STAT 信号通路及血管生成相关因子中的核心治疗价值。见表 4、表 5、图 2 及增强出版附加材料。

3.5 HQC 治疗与患者治疗应答指标改善的关联规则分析 采用 Apriori 算法进行关联规则分析,旨在探讨 HQC 与免疫炎症指标及临床应答指标的相关性。结果显示,HQC 的应用与多项指标改善存在显著关联。研究结果显示,负向关联指标:当设定

表 4 HQC 对 RA 患者相关分子标志物 mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 4 Effects of HQC on mRNA expression of related molecular markers in RA patients ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	时间	LncRNA EBLN3P	NFIX	miR-369-3p
观察组	治疗前	2.38±0.79	2.26±0.77	0.62±0.31
	治疗后	1.19±0.80 ¹⁾	1.21±0.46 ¹⁾	1.10±0.27 ¹⁾
对照组	治疗前	2.45±0.85	2.45±0.43	0.56±0.17
	治疗后	1.34±0.86 ¹⁾	1.40±1.08 ¹⁾	0.94±0.40 ¹⁾

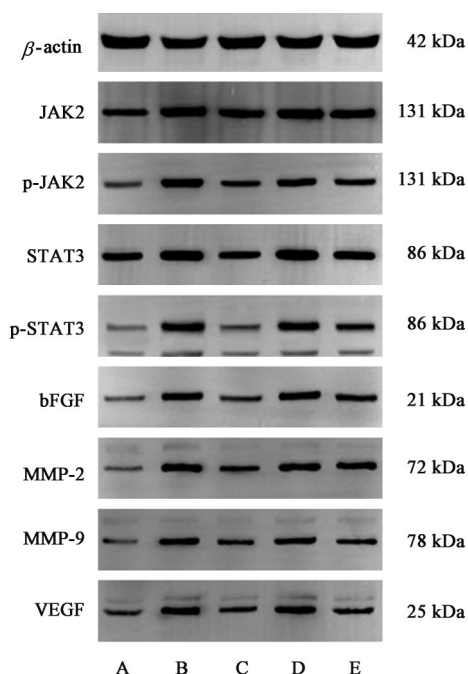
注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P<0.05$ (表 5 同)

表 5 HQC 对 RA 患者相关分子标志物蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 5 Effects of HQC on protein expression of related molecular markers in RA patients ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	时间	JAK2/ β -actin	p-JAK2/ β -actin	STAT3/ β -actin	p-STAT3/ β -actin
观察组	治疗前	0.99±0.13	0.64±0.04	0.94±0.17	0.83±0.12
	治疗后	0.57±0.07 ¹⁾	0.33±0.07 ^{1,2)}	0.45±0.07 ^{1,2)}	0.33±0.08 ^{1,2)}
对照组	治疗前	1.01±0.11	0.65±0.04	0.92±0.13	0.78±0.09
	治疗后	0.70±0.09 ¹⁾	0.51±0.09 ¹⁾	0.67±0.06 ¹⁾	0.55±0.12 ¹⁾
组别	时间	VEGF/ β -actin	bFGF/ β -actin	MMP-2/ β -actin	MMP-9/ β -actin
观察组	治疗前	0.57±0.15	0.52±0.07	0.56±0.10	0.57±0.07
	治疗后	0.22±0.01 ¹⁾	0.21±0.03 ¹⁾	0.23±0.02 ¹⁾	0.22±0.03 ^{1,2)}
对照组	治疗前	0.57±0.09	0.55±0.13	0.60±0.15	0.58±0.08
	治疗后	0.31±0.02 ¹⁾	0.31±0.09 ¹⁾	0.32±0.04 ¹⁾	0.34±0.05 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P<0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P<0.05$



注:A.对照组;B.观察组治疗前;C.观察组治疗后;D.对照组治疗前;E.对照组治疗后

图2 RA患者相关分子标志物蛋白表达电泳

Fig. 2 Electrophoresis of expression of molecular marker proteins related to patients with RA

HQC 为前项时,其与TCMSS-RADHP评分、ESR、SF、DAS28、SAS、SDS等指标的降低呈现强关联性。这一结果提示HQC可能通过调控炎症反应及改善心理状态发挥治疗作用。正向关联指标:同时,HQC的应用与VT、GH、RP等指标的显著提升相关,表明该方剂在提高患者生活质量方面具有潜在优势。以上指标改善的置信度均超过80%,支持度>50%,见表6。上述发现为HQC的临床应用提供了数据支持,其多靶点作用特点可能涉及免疫调节、炎症抑制及心理干预等多个方面,值得进一步开展机制研究加以验证。见增强出版附加材料。

3.6 安全性指标 随访过程中观察组2例脾患者出现轻度胃肠不适,对照组1例发生皮疹,对症治疗缓解后均完成随访。

4 讨论

RA是一种以关节炎为特征的自身免疫性疾病,不仅会引发患者的生活质量、社会参与和身体功能下降,还会给社会 and 患者家庭带来巨大的经济负担^[18]。关键病理环节包括炎症因子激活破骨细胞分化并抑制成骨功能,打破骨重塑平衡,诱发慢性滑膜炎进行性损伤关节结构^[19]。这种不可逆的关节损害使患者长期承受疼痛、功能障碍及肢体畸形,由于慢性疼痛、僵硬和功能障碍,通常会导致严

表6 HQC治疗与患者治疗应答指标改善的关联规则分析

Table 6 Association rule analysis between HQC treatment and improvement in patient treatment response indicators %

前项	后项	支持度	置信度
HQC	TCMSS-RADHP ↓	50.57	86.36
HQC	ESR ↓	50.57	84.09
HQC	SF ↓	50.57	84.09
HQC	DAS28 ↓	50.57	84.09
HQC	VT ↑	50.57	84.09
HQC	GH ↑	50.57	95.45
HQC	SDS ↓	50.57	95.45
HQC	RP ↑	50.57	97.73
HQC	SAS ↓	50.57	93.18

注:↑.上调;↓.下调

重的身体受限,这会严重影响他们进行日常活动和保持独立的能力^[20]。这些限制不仅限于身体不适,还严重损害了日常生活的能力,并通过增加抑郁风险对心理健康产生负面影响,有研究显示,焦虑/抑郁发生率可达50%~70%^[21-22]。这些挑战可能会加剧无助感和社会孤立感,多维困扰最终造成生活质量全面恶化。

RA在中医中被归类为“痹症”或“尪痹”。其病因病机以脾胃失调为本,湿热痹阻为标。HQC具有健脾化湿、清热除痹之功效。方中黄芩、栀子共为君药,黄芩味苦燥湿、阴寒胜热,清热除痹;栀子清泻三焦之火热,清热利湿;威灵仙祛风胜湿、通痹止痛,为臣药;薏苡仁甘润健脾,燥湿利湿,利关节治拘挛湿痹,为佐药;桃仁辛散苦泄,活血祛瘀通痹,为使药^[23]。课题组前期已建立HQC的指纹图谱,进行药代动力学研究和网络药理学分析,证实HQC具有抗炎、抗氧化等作用^[24-25]。基础实验表明,HQC可以抑制RA-FLS的细胞增殖、炎症、迁移和侵袭^[26-27],降低关节软骨细胞的炎症浸润,减少骨破坏^[28],改善患者临床症状,提高生活质量。

LncRNA作为一类功能性非编码RNA分子,可通过表观遗传修饰、转录调控网络及转录后调控,动态调控靶基因时空特异性表达,进而参与细胞增殖、分化、凋亡等生物学过程^[29]。LncRNA的表达异常及其功能失调与人类多种疾病的发生紧密相关,涵盖RA^[30-31]。近期研究显示,LncRNA的异常状态与RA的发病进程之间存在着显著的联系^[32]。早期的研究工作揭示,RA患者滑膜组织内检测到的多种LncRNA与疾病活动度指标——DAS28及CRP水平正相关^[33-34]。JAK/STAT信号转导途径在调节免疫应答及炎症反应中扮演着核心角色,其中

STAT1与STAT3作为STAT家族中的关键激活因子^[35],在RA初期滑膜组织中,STAT1的表达与活性呈现上调趋势,STAT3则促进滑膜成纤维细胞的存活,且STAT3表达水平的升高通过抑制程序性细胞死亡相关抗凋亡分子的表达,从而阻断RA-FLS中的凋亡过程,并推动RA滑膜的增厚^[36]。此外,JAK/STAT信号通路协调其下游STAT3磷酸化及核转位事件,从而主导RA-FLS对促炎细胞因子的响应,提示其在RA治疗中是关键分子靶点^[37]。

本研究系统揭示了RA患者免疫炎症紊乱的分子基础,并证实HQC通过调控LncRNA EBLN3P/miR-369-3p/NFIX-JAK/STAT信号通路发挥多维度治疗作用。首先,RA患者存在显著的免疫-分子网络失衡。与健康对照组比较,RA组不仅表现为典型炎症标志物升高和临床症状恶化,更在分子层面呈现通路级联失调。这种紊乱状态与临床表型紧密关联,提示其可能通过抑制炎症通路发挥保护作用。上述结果共同支持“LncRNA EBLN3P/miR-369-3p/NFIX轴驱动JAK/STAT通路活化”的核心病理假说——LncRNA EBLN3P通过吸附miR-369-3p解除其对NFIX的抑制,进而激活JAK/STAT信号,促进血管新生及炎症级联反应^[13]。其次,HQC治疗可靶向纠正上述病理网络并展现良好的安全性。临床疗效数据显示,HQC显著改善RA患者的免疫炎症指标、疾病活动度、中医证候积分及心理健康,并在生活质量和心理指标的改善上显著优于对照组。安全性监测进一步佐证其临床适用性,提示HQC整体不良反应率低且症状可控。分子机制进一步证实,HQC可特异性调节LncRNA EBLN3P/miR-369-3p/NFIX-JAK/STAT信号通路的关键靶点活性,并显著抑制血管新生相关因子表达,从而协同改善RA病理进程。尤为关键的是,HQC对p-JAK/STAT3/p-STAT3/MMP-9信号通路的特异性调控,与既往报道的黄芩苷抑制JAK磷酸化、降低MMP-9表达^[38-39]、绿原酸抑制STAT3磷酸化^[40]的作用相符,提示其可能是复方中直接干预RA核心病理环节的物质基础。而其他成分可能通过调节药物代谢或免疫微环境间接增强HQC生物利用度。进一步通过关联规则分析,HQC的多靶点治疗价值得到量化验证。Apriori算法显示,HQC应用与炎症指标、心理指标降低及生活质量提升存在强关联性。这不仅印证了HQC在抑制免疫炎症方面的核心作用,更揭示其可能通过改善患者抑郁焦虑状态,实现临床症状与生活质量的协同提升。结合其

低不良反应发生率,这种“一靶多点、安全增效”的治疗特性,凸显了HQC相较于传统抗风湿药物的潜在优势。

综上,HQC通过精准调控LncRNA EBLN3P/miR-369-3p/NFIX-JAK/STAT信号通路,抑制下游炎症因子释放与病理性血管新生,从而改善RA患者的免疫紊乱、关节损伤及心理状态。HQC对中医证候积分的显著改善,将传统辨证与现代分子靶标相关联,同时其“多靶点干预、多维度获益、低不良反应风险”的作用特点,为开发兼具高效性与安全性的RA治疗新策略提供了重要依据。需指出的是,当前研究仍存在局限:首先,尽管在计算样本量时已考虑了10%的脱落率,但实际失访率(观察组12%,对照组14%)略高于预期。虽然基线分析表明失访者为随机脱落,其对试验内部有效性的影响有限,但较高的失访率仍可能在一定程度上影响结果的精确度。未来研究可通过采取更密集的随访策略来进一步控制脱落风险。未来还可扩大队列并开展HQC单体化化合物的药效学研究,以推动其临床转化应用。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 姜春云,姜泉,常甜,等.基于“体脏合痹-瘀”辨治类风湿关节炎合并心血管疾病[J].陕西中医,2025,46(3):372-376.
JIANG C Y, JIANG Q, CHANG T, et al. Differentiation and treatment of rheumatoid arthritis combined with cardiovascular diseases based on body dysmorphia-stasis[J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2025, 46(3): 372-376.
- [2] LI S, H C, LIU A, et al. Mitochondria: A breakthrough in combating rheumatoid arthritis[J]. Front Med (Lausanne), 2024, 11: 1439182.
- [3] CHASOV V, GANEEVA I, ZMIEVSKAYA E, et al. Cell-based therapy and genome editing as emerging therapeutic approaches to treat rheumatoid arthritis[J]. Cells, 2024, 13(15): 1282.
- [4] LIU T, MENG W, WANG W, et al. A cross-sectional study of predictive factors of health literacy among rheumatoid arthritis patients in China[J]. Front Psychol, 2024, 15: 1390442.
- [5] 姜泉.实用中医风湿免疫病学[M].北京:中国中医药出版社,2022.
JIANG Q. Practical Rheumatology and Immunology in Traditional Chinese Medicine [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2022.
- [6] 白菁安,杨洁,何小鹏.不同辨证体系中类风湿关节炎中医病机研究进展[J].陕西中医,2024,45(10):1428-1430, 1434.
BAI J A, YANG J, HE X J. Research progress on traditional

- Chinese medicine pathogenesis of rheumatoid arthritis in different syndrome differentiation systems [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2024, 45(10): 1428-1430, 1434.
- [7] 萨妮娅·阿力普, 照日格图, 黄娇娇, 等. 中医治疗类风湿关节炎的研究进展[J]. 新疆中医药, 2024, 42(2): 109-112.
- ALIPU S, ZHAORIGETU, HUANG J J, et al. Research progress on traditional Chinese medicine treatment of rheumatoid arthritis [J]. Xinjiang J Tradit Chin Med, 2024, 42(2): 109-112.
- [8] 金鹤, 张帆, 周胜利. 清热除湿通络方治疗类风湿关节炎湿热痹阻证临床研究[J]. 陕西中医, 2025, 46(3): 350-353.
- JIN H, ZHANG F, ZHOU S L. Clinical study on treatment of rheumatoid arthritis with damp-heat obstruction syndrome using Qingre Chushi Tongluo formula [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2025, 46(3): 350-353.
- [9] 胡月迪, 刘健, 文建庭. 黄芩清热除痹胶囊治疗风湿病湿热痹阻证研究进展[J]. 中医药临床杂志, 2023, 35(9): 1816-1820.
- HU Y D, LIU J, WEN J T. Research progress on the treatment of damp heat obstruction syndrome in rheumatic diseases with Huangqin Qingre Chubi capsule [J]. Clin J Tradit Chin Med, 2023, 35(9): 1816-1820.
- [10] 姜娟娟, 刘晓闯, 张艳艳, 等. 基于UPLC-Q-TOF-MS/MS技术的黄芩清热除痹胶囊化学成分分析[J]. 分析测试学报, 2024, 43(6): 814-825.
- JIANG J J, LIU X C, ZHANG Y Y, et al. Analysis of chemical constituents in Huangqin Qingre Chubi capsule based on UPLC-Q-TOF-MS/MS [J]. J Instrum Anal, 2024, 43(6): 814-825.
- [11] 齐亚军, 刘健, 周巧, 等. 黄芩清热除痹胶囊含药血清对强直性脊柱炎患者外周血单个核细胞和人成纤维样滑膜细胞共培养后CircRNA_0001543/NF- κ B表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(15): 87-95.
- QI J Y, LIU J, ZHOU Q, et al. Effect of Huangqin Qingre Chubi capsules-containing serum on CircRNA_0001543/NF- κ B expression in co-cultured PBMCs and human FLSs from patients with ankylosing spondylitis [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, 31(15): 87-95.
- [12] 王玉亭. 基于METTL3-SFRP4/Wnt/ β -catenin通路探讨黄芩清热除痹胶囊改善类风湿性关节炎的机制[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2024.
- WANG Y T. Mechanism of Huangqin Qingre Chubi capsules in improving rheumatoid arthritis based on METTL3-SFRP4/Wnt/ β -catenin pathway [D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine, 2024.
- [13] 孙梦雨, 汪元, 刘菲菲. 黄芩清热除痹胶囊调控LncRNA EBLN3P/miR-369-3p/NFIX轴抑制JAK/STAT通路介导的类风湿关节炎滑膜血管新生[J]. 南方医科大学学报, 2026, 46(3): 675-685.
- SUN M Y, WANG Y, LIU F F, et al. LncRNA EBLN3P regulates the JAK/STAT signaling pathway through the miR-369-3p/NFIX axis: A potential therapeutic target for synovial revascularization in rheumatoid arthritis [J]. J South Med Univ, 2026, 46(3): 675-685.
- [14] 李舒, 万磊, 赵磊, 等. 黄芩清热除痹胶囊治疗类风湿关节炎临床观察及对血清M1、M2型炎症因子影响[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(2): 190-194.
- LI S, WAN L, ZHAO L, et al. Clinical efficacy of Huangqin Qingre Chubi capsules in the treatment of rheumatoid arthritis and effects on serum M1 and M2 inflammatory factors [J]. J Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2022, 38(2): 190-194.
- [15] ALETAHA D, NEOGI T, SILMAN AJ, et al. Arthritis Rheum. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American college of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative initiative, 2010 [J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(9): 1580-1588.
- [16] 姜泉, 巩勋, 焦娟, 等. 类风湿关节炎病证结合诊疗指南(2025年)[J]. 中医杂志, 2025, 66(17): 1842-1856.
- JIANG Q, GONG X, JIANG J, et al. Guideline for integrated traditional Chinese medicine syndrome and disease diagnosis and treatment of rheumatoid [J]. J Tradit Chin Med, 2025, 66(17): 1842-1856.
- [17] TAYLOR W J, HARRISON A A, HIGHTON J, et al. Disease activity score 28-ESR bears a similar relationship to treatment decisions across different rheumatologists, but misclassification is too frequent to replace physician judgement [J]. Rheumatology (Oxford), 2008, 47(4): 514-518.
- [18] 孟子元, 贺君宇, 马俊辉, 等. 基于TLR4/NF- κ B/NLRP3信号通路探讨木瓜总三萜抗类风湿性关节炎的作用[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(23): 6654-6665.
- MENG Z Y, HE J Y, MA J H, et al. Anti-arthritis effects of total triterpenoids from fruits of *Chaenomeles speciosa* based on TLR4/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway [J]. China J Chin Mater Med, 2025, 50(23): 6654-6665.
- [19] 任丽丽, 韩田, 孟洋, 等. 枸橼酸托法替布片联合艾拉莫德治疗类风湿性关节炎的效果及对IL-21/STAT3信号通路的影响[J/OL]. 中国免疫学杂志, 1-9 [2025-08-03]. <https://link.cnki.net/urlid/22.1126.R.20250422.1524.002>.
- REN L L, HAN T, MENG Y, et al. Effect of tofacitinib citrate tablets combined with eramode in the treatment of rheumatoid arthritis and its influence on IL-21/STAT3 signaling pathway [J/OL]. Chin J Immunol, 1-9 [2025-08-03]. <https://link.cnki.net/urlid/22.1126.R.20250422.1524.002>.
- [20] KWON M, KIM S A, KIM J. Mediating effect of IADL and depression in the relationship between ability to perform movements and death preparation in elderly with osteoarthritis or rheumatoid arthritis [J]. Healthcare (Basel), 2025, 13(5): 513.
- [21] PU D, LUO J, WANG Y, et al. Prevalence of depression and anxiety in rheumatoid arthritis patients and their associations with serum vitamin D level [J]. Clin Rheumatol, 2018, 37(1): 179-184.
- [22] 赵会, 王森, 赵鸿芳, 等. 类风湿关节炎患者合并焦虑抑郁危险因素分析及与中医证型关系[J]. 中国中西医结合杂志, 2025, 45(10): 1428-1430, 1434.

- 2024,44(6):692-699.
- ZHAO H, WANG M, ZHAO H F, et al. Risk factors analyses of anxiety and depression in rheumatoid arthritis patients and correlation with Chinese medical syndrome types[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2024, 44(6): 692-699.
- [23] 郭锦晨, 刘健, 张晓军, 等. 黄芩清热除痹胶囊含药血清对类风湿关节炎患者氧化应激及 AMPK, FoxO3a 蛋白表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(13): 3228-3232.
- GUO J C, LIU J, ZHANG X J, et al. Effect of Huangqin Qingre Chubi capsules containing serum on oxidative stress and protein expression of AMPK and FoxO3a in rheumatoid arthritis patients[J]. China J Chin Mater Med, 2020, 45(13): 3228-3232.
- [24] 周巧, 刘健, 朱艳, 等. 黄芩清热除痹胶囊调控 p53/p21 信号通路延缓骨关节炎大鼠软骨细胞衰老的机制研究[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(12): 3330-3339.
- ZHOU Q, LIU J, ZHU Y, et al. Mechanism of Huangqin Qingre Chubi capsules regulating p53/p21 signaling pathway to delay chondrocyte senescence in osteoarthritic rats[J]. China J Chin Mater Med, 2024, 49(12): 3330-3339.
- [25] 董心同, 柯江涛, 甘珮荣, 等. 基于网络药理学结合药动力学及靶点验证探究黄芩清热除痹胶囊治疗类风湿关节炎质量标志物[J]. 药学报, 2023, 58(6): 1422-1429.
- DONG X T, KE J T, GAN P R, et al. To explore the quality markers of Huangqin Qingre Chubi capsule in the treatment of rheumatoid arthritis based on network pharmacology combined with pharmacokinetics and target verification[J]. Acta Pharm Sin, 2023, 58(6): 1422-1429.
- [26] 王玉亭, 吴雅婕, 黄玉蓉, 等. 基于 METTL3-SFRP4/Wnt/ β -catenin 通路探讨黄芩清热除痹胶囊改善类风湿性关节炎的机制[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(11): 3081-3094.
- WANG Y T, WU Y J, HUANG Y R, et al. Mechanism of Huangqin Qingre Chubi capsules in improving rheumatoid arthritis based on METTL3-SFRP4/Wnt/ β -catenin pathway[J]. China J Chin Mater Med, 2024, 49(11): 3081-3094.
- [27] 周婉婉. 黄芩清热除痹胶囊通过 FZD8-Wnt/ β -catenin 信号通路改善类风湿性关节炎的机制研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2023.
- ZHOU W T. Mechanism of Huangqin Qingre Chubi capsule in improving rheumatoid arthritis through the FZD8-Wnt/ β -catenin signaling pathway[D]. Hefei: Anhui University of Chinese Medicine, 2023.
- [28] 张皖浩, 张安, 周廷龙, 等. 黄芩清热除痹胶囊联合骨疽拔毒散外敷治疗膝关节急性创伤性滑膜炎 45 例[J]. 湖南中医杂志, 2024, 40(4): 60-63, 87.
- ZHANG W H, ZHANG A, ZHOU Y L, et al. Treatment of 45 cases of acute traumatic synovitis of the knee joint with oral Huangqin Qingre Chubi capsule combined with external application of Guju Badu powder[J]. Hunan J Tradit Chin Med, 2024, 40(4): 60-63, 87.
- [29] SHAHAMIRI K, ALGHASI A, SAKI N, et al. Upregulation of the long noncoding RNA GJA9-MYCBP and PVT1 is a potential diagnostic biomarker for acute lymphoblastic leukemia[J]. Cancer Rep(Hoboken), 2024, 7(7): e2115.
- [30] LI P, MA X, GU X. LncRNA MAFG-AS1 is involved in human cancer progression[J]. Eur J Med Res, 2023, 28(1): 497.
- [31] AL-HAWARY S I S, TAYYIB N A, RAMAIAH P, et al. Functions of LncRNAs, exosomes derived MSCs and immune regulatory molecules in preeclampsia disease[J]. Pathol Res Pract, 2023, 250: 154795.
- [32] SUN L, TU J, LIU C, et al. Analysis of lncRNA expression profiles by sequencing reveals that lnc-AL928768.3 and lnc-AC091493.1 are novel biomarkers for disease risk and activity of rheumatoid arthritis[J]. Inflammopharmacology, 2020, 28(2): 437-450.
- [33] LEI H T, WANG J H, YANG H J, et al. LncRNA-mediated cell autophagy: An emerging field in bone destruction in rheumatoid arthritis[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 168: 115716.
- [34] SUN L, HU L, CHEN P, et al. Long non-coding RNA AL928768.3 promotes rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes proliferation, invasion and inflammation, while inhibits apoptosis via activating lymphotoxin beta mediated NF- κ B signaling pathway[J]. Inflammation, 2024, 47(2): 543-556.
- [35] KIM M, SUR B, VILLA T, et al. Gintonin regulates inflammation in human IL-1 β -stimulated fibroblast-like synoviocytes and carrageenan/kaolin-induced arthritis in rats through LPAR2[J]. J Ginseng Res, 2021, 45(5): 575-582.
- [36] LI P, MA X, GU X. LncRNA MAFG-AS1 is involved in human cancer progression[J]. Eur J Med Res, 2023, 28(1): 497.
- [37] AL-HAWARY S I S, TAYYIB N A, RAMAIAH P, et al. Functions of LncRNAs, exosomes derived MSCs and immune regulatory molecules in preeclampsia disease[J]. Pathol Res Pract, 2023, 250: 154795.
- [38] 戴琦, 崔宁, 刘文革. 黄芩苷调节 JAK2/STAT3 信号通路对口腔鳞癌细胞增殖、凋亡和侵袭的影响[J]. 陕西医学杂志, 2024, 53(2): 179-183.
- DAI Q, CUN Y, LIU W Z. Impacts of baicalin on proliferation, apoptosis and invasion of oral squamous cell carcinoma cells by regulating JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Shaanxi Medical Journal, 2024, 53(2): 179-183.
- [39] LI W, XIAO H. *Scutellaria barbata* D. Don polysaccharides inhibit high glucose-induced proliferation and angiogenesis of retinal vascular endothelial cells[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2021, 14: 2431-2440.
- [40] NGUYEN U T, NGUYEN L T H, KIM B A, et al. Natural compound mixture, containing emodin, genipin, chlorogenic acid, cimigenoside, and ginsenoside Rb₁, ameliorates psoriasis-like skin lesions by suppressing inflammation and proliferation in keratinocytes[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 9416962.

[责任编辑 王鑫]