

• XXXX •

当归拈痛汤治疗类风湿关节炎的研究进展

周恩慧, 车志英, 王振亮*, 许二平*

(河南中医药大学, 郑州 450046)

[摘要] 类风湿关节炎(RA)是一种以对称性多关节炎为典型表现的慢性系统性自身免疫性疾病,长期可致关节畸形、功能丧失,严重降低患者生活质量。当归拈痛汤出自金代张元素《医学启源》,具有清热利湿、祛风止痛之效,是治疗RA湿热痹阻证的经典方剂。笔者通过检索知网、万方、PubMed等数据库,对当归拈痛汤治疗RA的临床疗效和实验研究进行整合与梳理,阐述其作用机制,以期为今后开展当归拈痛汤在RA领域的临床和基础研究提供有益参考。临床研究表明,当归拈痛汤可改善湿热痹阻型RA患者关节肿痛、晨僵、活动受限等核心症状,降低C反应蛋白、血沉等炎症活动指标,促进RA患者膝关节置换术后康复;与甲氨蝶呤等西药联用时,能增强抗炎效果并减轻西药胃肠道刺激、肝损伤等不良反应。实验研究揭示,该方具有调控炎症因子网络、促进滑膜细胞凋亡、抑制滑膜细胞异常自噬、抑制滑膜血管新生、调节肠道菌群稳态等作用。然而当前研究尚存在临床质量不足、机制网络交互关系不明确、剂型优化欠缺等问题,未来需开展高质量临床研究、多组学机制探索及剂型改良,为其临床推广与深入研究提供科学依据。

[关键词] 当归拈痛汤; 类风湿关节炎; 湿热痹阻证; 临床疗效; 实验研究

[中图分类号] R289;R259;R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(XXXX)XX-0001-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20252403

[网络出版地址]

[网络出版日期] XXXX-XX-XX **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



Danggui Niantongtang in Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Review

ZHOU Enhui, CHE Zhiying, WANG Zhenliang*, XU Erping*

(Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic autoimmune disease characterized by symmetrical polyarthritis, which may lead to joint deformity and loss of joint function in the long term, severely impairing patients' quality of life. Danggui Niantongtang, originated from *Medical Revelations* by Zhang Yuansu in the Jin Dynasty, has the effects of clearing heat and draining dampness, dispelling wind and alleviating pain, and serves as a classic formula for treating RA damp-heat stagnation syndrome. By searching CNKI, Wanfang, PubMed and other databases, the author systematically reviewed the clinical efficacy and experimental research of Danggui Niantongtang in the treatment of RA, and elucidated its mechanisms of action, so as to provide a valuable reference for future clinical and basic research of Danggui Niantongtang in the field of RA. Clinical studies demonstrated that Danggui Niantongtang can improve core symptoms in RA patients with the damp-heat stagnation syndrome, including joint swelling and pain, morning stiffness and limited joint mobility, decrease inflammatory markers such as C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR), and facilitate postoperative rehabilitation in RA patients undergoing total knee arthroplasty (TKA). When combined with Western medicines such as methotrexate, it can enhance the anti-inflammatory efficacy and mitigate adverse reactions, including gastrointestinal discomfort and hepatic injury. Experimental studies revealed that this formula can modulate the inflammatory cytokine network, promote synoviocyte apoptosis, inhibit abnormal synoviocyte autophagy, suppress synovial angiogenesis, and maintain intestinal flora homeostasis. However, several limitations exist in current research, such as insufficient clinical quality, unclear interaction between mechanisms and networks, and insufficient research on

[收稿日期] 2025-09-07

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82274496);河南省“双一流”创建学科中医学科学研究专项(HSRP-DFCTCM-2023-1-16);2023年河南省重点研发专项(231111310300)

[第一作者] 周恩慧,在读博士,从事仲景理法方药防治风湿免疫病的临床研究,E-mail:zhouenhui0519@163.com;

[通信作者] *王振亮,博士,教授,主任医师,博士生导师,从事仲景理法方药防治风湿免疫病的临床研究,E-mail:654467475@qq.com;

*许二平,博士,教授,主任医师,博士生导师,从事方剂配伍及作用机制规律研究,E-mail:xuerping1228@163.com

dosage form optimization. In the future, high-quality clinical research, multi-omics mechanistic studies, and dosage form improvement are needed to provide scientific basis for its clinical promotion and in-depth research.

[Keywords] Danggui Niantongtang; rheumatoid arthritis; damp-heat stagnation syndrome; clinical efficacy; experimental research

类风湿关节炎(RA)是一种以对称性多关节炎为典型表现的慢性系统性自身免疫性疾病,全球患病率约1%,其核心病理特征为免疫紊乱、滑膜炎症浸润及成纤维样滑膜细胞(FLS)异常增殖,临床以晨僵、关节肿痛为主要表现,病程进展可导致骨侵蚀、畸形甚至劳动力丧失,严重降低患者生活质量^[1-2]。现代医学以甲氨蝶呤(MTX)等传统改善病情抗风湿药(DMARDs)及肿瘤坏死因子阻断剂等生物制剂为主要治疗手段,但仍面临疗效个体差异显著、长期使用易耐药、免疫抑制相关不良反应及高复发率等问题^[3],亟需探索更安全有效的治疗策略。

中医药在RA治疗中积累了数千年经验,尤其在辨证论治、整体调节免疫稳态及改善临床症状方面独具优势,可通过多靶点、多途径延缓病情进展^[4]。当归拈痛汤出自金代张元素《医学启源》,以清热利湿、祛风通络为主要功效,是治疗湿热痹阻证RA的经典方剂。现代药理研究表明,其可通过“多成分-多靶点-多通路”协同作用治疗RA^[5],其临床疗效与作用机制已得到多项研究证实^[6]。本文系统梳理当归拈痛汤治疗RA的基础方证、临床疗效及作用机制研究进展,旨在为其进一步临床推广与深入研究提供参考。

1 当归拈痛汤方证探析

中医古籍未见“类风湿关节炎”病名,然根据其关节肿痛、晨僵、畸形等临床表现,其中医学中主要归属于“痹证”“历节”范畴。中医学认为,RA的主要病机为“正虚邪实”^[7],正气亏虚以肝肾不足、气血虚弱、脾胃功能失调为核心,是发病的内在基础;外感风寒湿热之邪为关键诱因,痹阻筋骨关节,日久化生痰瘀,进而形成“本虚标实、虚实夹杂”的病理特点。病程中活动期以邪实为主,缓解期以正虚邪恋为要,治疗需遵循“扶正祛邪、三因制宜”原则,早期诊断、早期治疗、选择适宜的中医综合治疗方案或中西医结合方案是病情控制的关键^[8]。

当归拈痛汤始载于金代张元素《医学启源》,原文明确其主治“湿热为病,肢节烦痛,肩背沉重,胸膈不利,遍身疼痛,下注于胫,肿痛不可忍”,清代医家张石顽盛赞其为“治湿热疼痛之圣方”,凸显了其在湿热痹证中的核心地位。该方由羌活、防风、升麻、葛根、白术、苍术、当归、人参、甘草、苦参、黄芩、知母、茵陈、猪苓、泽泻15味药物组成,配伍严谨,正如汪昂在《医方集解》中所释:“羌活透关节,防风散风湿为君。升、葛味薄引而上行,苦以发之,白术甘温和平,苍术辛温雄壮,健脾燥湿为臣。湿热和合,肢节烦痛,苦参、黄芩、知母、茵陈苦寒以泄之,酒炒以为因用。血壅不流则为痛,当归辛温以散之,人参、甘草甘温补养正气,使苦寒不伤脾胃。治湿不利小便,非其治也。猪苓、泽泻甘淡咸平,导其留饮为佐,上下分消其湿,使壅滞得宣通也。”全方共奏清热利湿、疏风通络止痛之效,通过上下分消、清补兼施,主治湿热内蕴、复

感风邪、痹阻经络证。现代临床多用此方治疗湿热痹阻型RA,其典型表现为关节局部红肿灼热、疼痛剧烈,伴心烦易怒、口渴欲饮、小便短赤,舌象可见舌质红、苔黄腻或黄厚腻,脉象多弦滑或滑数。

2 当归拈痛汤治疗RA的临床疗效

2.1 改善湿热痹阻型RA核心症状 湿热痹阻型是RA临床常见证型,以关节红肿热痛、晨僵持续时间长、关节活动受限为典型表现,其病机为湿热壅滞关节、经络气血运行不畅。当归拈痛汤凭借清热利湿、通络止痛的功效,可针对性缓解上述症状,胡茹英等^[9]开展的荟萃分析(Meta分析)为该方疗效提供了循证支撑,该研究纳入8项随机对照研究,共526例湿热痹阻型RA患者,结果显示,与非甾体抗炎药、改善病情抗风湿药等单纯西药常规治疗比较,当归拈痛汤在减轻关节肿胀、缓解疼痛、缩短晨僵时间等方面效果更优,为其临床推广应用提供了可靠支撑。

临床研究中该方多与MTX、来氟米特、艾拉莫德、美洛昔康等西药联合应用,崔占举、庄志毅等、乔娜等研究均证实,此联合方案对RA核心症状的改善效果显著,且能明确提升症状缓解幅度。具体而言,崔占举^[10]将133例RA湿热痹阻证活动期患者随机分为两组,对照组66例采用MTX(7.5 mg/次,1次/周)联合来氟米特(10 mg/次,1次/d)治疗,研究组67例在此基础上加用当归拈痛汤。结果显示,治疗后研究组总有效率(94.03%)显著高于对照组(80.30%),同时中医证候积分(包括关节红肿疼痛、活动受限、便干尿赤、舌红苔黄4项)及关节疾病活动度评分(DAS28)均显著低于对照组,血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-17(IL-17)等促炎因子水平也明显降低,尤其适配活动期“快速控炎+症状缓解”的临床需求。庄志毅等^[11]针对102例RA湿热痹阻证活动期患者的研究也得出相似结论,将患者随机分为两组(每组51例),对照组采用MTX(10 mg/次,1次/周)联合艾拉莫德(25 mg/次,2次/d)治疗,观察组加用当归拈痛汤。结果显示,观察组总有效率(98.04%)显著高于对照组(82.35%),且血清C反应蛋白(CRP)、血沉(ESR)、类风湿因子(RF)等炎症指标水平更低,提示该方与不同DMARDs联用均具稳定的协同增效价值。乔娜^[12]进一步验证了该方在基础治疗框架下的症状改善价值,将90例RA湿热痹阻证患者随机分为两组(每组45例),对照组采用MTX(15 mg/次,1次/周)联合美洛昔康(7.5mg/次,2次/d)治疗,观察组加用当归拈痛汤。结果显示,治疗后观察组晨僵时间较对照组缩短17.9%,关节压痛数较对照组减少约24.3%,且ESR、CRP水平降低幅度更显著,明确该方可在基础治疗上进一步放大症状改善效果。

2.2 降低RA患者炎症指标水平 RA的核心病理特征是慢性炎症驱动的滑膜活化与进行性关节损伤,TNF- α 、白细胞

素-6(IL-6)等促炎因子形成的正反馈循环,会持续加速软骨基质降解与骨侵蚀进程^[13]。因此,减少炎性介质的产生和释放是RA炎症控制的关键环节。现有临床研究证实,当归拈痛汤可通过“抑制免疫炎症活化、平衡促炎/抗炎因子网络、下调炎症标志物”三重途径发挥抗炎作用,其疗效在不同治疗场景中均得到验证。潘翠琦等^[14]针对RA患者开展随机对照研究,将78例患者分为两组,治疗组38例单用当归拈痛汤,对照组40例予湿热痹胶囊。结果显示,治疗后治疗组血清RF浓度、抗环瓜氨酸肽抗体(抗CCP抗体)阳性率均显著低于对照组($P<0.05$)。这提示当归拈痛汤可直接调控RA免疫炎症相关的特异性抗体,从免疫激活的源头减轻炎症启动,为后续炎症控制奠定基础,体现其对RA炎症“上游调控”的价值。

在临床实践中,药物联用是RA治疗的常用策略,当归拈痛汤与不同类型西药搭配时,所用西药均为临床常规治疗剂量(未减半),抗炎效果进一步优化。胡南松等^[15]聚焦湿热痹阻型RA患者,将110例患者随机分为2组,每组55例,观察组予非甾体抗炎药洛索洛芬钠(1片/次,3次/d)联合当归拈痛汤加減,对照组予洛索洛芬钠(同观察组剂量)联合MTX(10 mg/次,1次/周)。治疗后,观察组不仅血清炎症指标CRP、ESR、促炎因子IL-6水平低于对照组,还能显著降低软骨破坏关键酶基质金属蛋白酶-3(MMP-3)的表达,且中医证候有效率达92.73%。该研究证实,当归拈痛汤联合非甾体抗炎药可实现“抑制当前炎症+保护远期软骨”的双重效应,突破了单纯抗炎药“仅缓解症状、难阻损伤”的局限。

针对RA治疗中常用的DMARDs,当归拈痛汤同样能发挥协同增效作用。蒋华等^[16]进一步验证其与MTX的联用价值,将66例RA患者随机分为2组,每组33例,I组单用MTX(15 mg/次,1次/周),II组在应用MTX(同I组剂量)的基础上加用当归拈痛汤加減方。治疗后,II组血清TNF- α 、IL-6等促炎因子水平均低于I组,临床总有效率达96.97%。这一结果证实,当归拈痛汤可增强MTX的抗炎效果,通过“抑制促炎因子+辅助免疫调节”的双重机制进一步降低炎症负荷,提升单一DMARDs的治疗效率。

对于炎症反应更活跃的RA活动期患者,当归拈痛汤与多种DMARDs联用的优势更为突出。任金晴等^[17]针对该类患者设计强化方案,将100例患者随机分为2组,每组50例,A组予MTX(10 mg/次,1次/周)+艾拉莫德(25 mg/次,2次/d),B组在A组基础上加用当归拈痛汤。治疗12周后,B组血清ESR、CRP、RF水平均显著低于A组(且B组临床总有效率达94%,较A组的84%提升10个百分点)。这表明当归拈痛汤可进一步强化多DMARDs联合方案的炎症控制强度,尤其适用于RA活动期“需快速压制炎症、防止关节损伤加剧”的临床场景。

除疗效外,剂型选择也会影响当归拈痛汤的抗炎效果。葛林等^[18]探索了不同剂型的差异,将90例活动期RA患者随机分为汤剂组、丸剂组、颗粒剂组,每组30例,三组均联合MTX(15 mg/次,1次/周)治疗3个月。结果显示,丸剂组血清促炎因子白细胞介素-1(IL-1)、IL-6、TNF- α 水平降低最显

著,临床总有效率达93.33%,分别高于汤剂组的70%和颗粒剂组的73.33%。该结果为临床提供了剂型选择参考,针对需长期调节促炎因子的RA患者,丸剂可能是更优选择。

2.3 促进RA患者术后康复进程 RA患者因长期关节破坏,常需接受膝关节置换术,但术后易面临关节疼痛持续、功能恢复缓慢、骨愈合延迟等问题^[19],而当归拈痛汤可随证加減,通过“镇痛+调节骨代谢因子”双途径促进术后康复,这一疗效已得到马济川^[20]回顾性研究的明确佐证。该研究共纳入108例接受膝关节置换术的RA患者,按术后干预方案分为两组,每组54例,对照组采用术后常规治疗,联合组则在常规治疗基础上加用当归拈痛汤加減,连续治疗1个月。结果显示,从症状与功能改善来看,联合组视觉模拟评分(VAS)(用于疼痛评估)显著低于对照组,美国特种外科医院膝关节功能评分(HSS)高于对照组,表明该方可有效减轻术后疼痛、加速关节功能恢复;在骨代谢因子调控层面,联合组血清血管内皮生长因子(VEGF)、骨保护素(OPG)水平均高于对照组,而二者作为反映骨愈合进程的核心标志物,其水平升高提示术后骨愈合效率显著提升;从疗效与安全性角度,联合组治疗总有效率(94.44%)显著高于对照组(81.48%),且全程未出现明显不良反应,充分证实当归拈痛汤加減是RA患者膝关节置换术后安全且有效的辅助治疗方案。

2.4 增强联合治疗的增效减毒作用 RA需长期规范治疗,单一疗法难以完全抑制其“免疫紊乱-滑膜炎-关节损伤”的复杂病理链^[21],且长期单药使用易引发局限,如MTX长期应用或剂量递增时,不仅可能产生耐药性,还会增加胃肠道刺激、肝损伤等不良反应风险^[22]。当归拈痛汤凭借“多靶点协同”特性,与西药联合应用时,可通过“强化抗炎疗效+减轻治疗风险”的双重作用实现“增效减毒”,为长期治疗提供更优选择。

当归拈痛汤与DMARDs联用可显著提升抗炎强度并降低西药风险。周振强等^[23]针对活动期患者开展研究,将60例患者随机分为两组,每组30例,对照组采用MTX(15 mg/次,1次/周)联合艾拉莫德(25 mg/次,2次/d),观察组在此基础上加用当归拈痛汤。结果显示,治疗后观察组临床总有效率(96.67%)显著高于对照组(76.67%),血清ESR、CRP、RF水平降低更明显,证实该联合方案可通过“协同调控炎症因子”增强控病效果,适配活动期“快速抗炎”需求。阮丽萍等^[24]进一步验证其减毒价值,纳入102例活动期RA患者,每组51例,对照组予常规西药,观察组加用薏苡汤合当归拈痛汤。治疗2周后,观察组胃肠道反应、肝功能损害、皮疹等不良反应发生率显著低于对照组,提示当归拈痛汤可通过“健脾护胃、疏肝解毒”的中医功效,减轻西药对机体的毒副作用,解决活动期“强效抗炎与安全用药”的矛盾。

3 当归拈痛汤治疗RA的实验研究

3.1 调控炎症因子网络 RA关节滑膜炎的持续进展,与FLS大量分泌TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等促炎介质、滑膜巨噬细胞极化失衡密切相关^[25-26]。当归拈痛汤通过“双向调控炎症因子网络”纠正炎症失衡,其机制及组方科学性已得到多研究

证实。袁立霞等^[27]以SD大鼠为对象,设空白组、模型组、雷公藤多苷组、当归拈痛汤全方组及“祛邪组”(清热祛湿)、“扶正组”(益气健脾),每组8只,连续灌胃28 d后,采用液相芯片技术检测血清及滑膜组织中10种炎症因子/趋化因子。结果显示,与模型组比较,全方组在血清层面可显著上调抗炎因子白细胞介素-10(IL-10)、下调促炎因子TNF- α 及趋化因子受激活调节正常T细胞表达和分泌因子(RANTES),在滑膜组织层面可进一步上调IL-4、IL-10并降低TNF- α ;而两种拆方仅能下调TNF- α 与RANTES,无法调控抗炎因子。该研究证实,当归拈痛汤“邪正兼顾”的配伍关键在于仅当祛邪与扶正成分协同,才能实现“抑制促炎+激活抗炎”的双重效应,单一拆方难以达到最佳抗炎效果。

梁智超^[28]通过“体外3D仿生模型+体内动物模型”双重验证,体外构建软骨细胞(ATDC5细胞系)/成骨细胞(MC3T3-E1细胞系)-甲基丙烯酸酯水凝胶3D打印模型,经脂多糖诱导建立仿生关节炎模型后,发现当归拈痛汤200~2 000 mg·L⁻¹呈浓度依赖性抑制IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)及基质金属蛋白酶-13(MMP-13)的mRNA表达,同时促进软骨Ⅱ型胶原蛋白(ColⅡ)、聚集蛋白聚糖(Aggregan)及成骨相关基因碱性磷酸酶(ALP)、Runt相关转录因子2(Runx2)表达;体内以7周龄TNF转基因小鼠(TNF-Tg Mouse)为模型,灌胃8周后,发现该药可减缓软骨破坏、增加Ⅱ型胶原含量、减轻距骨损伤,且同步抑制炎症因子表达。杨灿等^[29]针对RA关节外并发症的研究显示,以雌性TNF-Tg Mouse为对象,当归拈痛汤灌胃干预后,不仅能改善踝关节滑膜炎、减少破骨细胞、增加软骨面积及骨量,更能减少肺/心脏组织炎症细胞浸润、减轻心肺纤维化与心肌肥大;而阳性对照药MTX仅能改善关节局部病变,对全身炎症及心肺损伤无效。该研究为RA关节外并发症的防治提供了新的实验依据。

3.2 促进滑膜细胞凋亡 滑膜细胞异常增殖与凋亡抗性是RA滑膜炎迁延、软骨骨侵蚀的核心环节^[30]。当归拈痛汤可通过靶向不同信号通路,促进RA相关滑膜细胞凋亡。尚延春等^[31]以雄性Wistar大鼠构建胶原诱导关节炎(CIA)模型,设对照组、模型组及当归拈痛汤低、中、高剂量组,连续灌胃28 d。通过容积法、苏木素-伊红(HE)染色及蛋白免疫印迹法(Western blot)检测发现,该药可通过下调磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)及抗凋亡蛋白B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)、上调促凋亡蛋白Bcl-2相关X蛋白(Bax),显著促进滑膜细胞凋亡,同时减轻足趾肿胀、抑制滑膜增殖,且上述效应呈剂量依赖性。

蔡义思等^[32]以SD大鼠构建佐剂性关节炎(AA)-风湿热痹证模型(尾根注射灭活结核分枝杆菌佐剂+人工气候箱干预16 d),设正常组、模型组、当归拈痛汤低、中、高剂量组及MTX组,每组10只,连续给药28 d。4D非标记定量蛋白质组学筛选出滑膜组织中4 756个蛋白,其中当归拈痛汤组与模型组存在814个差异蛋白,基因本体/京都基因与基因组百科全书(GO/KEGG)富集分析提示差异蛋白聚焦“细胞凋亡调节”等通路;进一步验证显示,该药可上调促凋亡分子Bax、细胞色素C(Cyt C),下调抗凋亡分子Bcl-2,同时升高

剪切型胱天蛋白酶-9(cleaved Caspase-9)/总胱天蛋白酶-9(Caspase-9)值、降低磷酸化蛋白激酶B(p-Akt)/总蛋白激酶B(Total Akt)值,证实其通过调控Akt/Bax/Bcl-2通路激活线粒体凋亡途径。

赵帆^[33]通过“AA大鼠体内实验+RA患者FLS体外实验”发现,体内该药可上调滑膜组织Fas蛋白(Fas Protein, Fas,肿瘤坏死因子受体超家族成员6)mRNA及Fas、Fas相关死亡结构域蛋白(FADD)、胱天蛋白酶-8(Caspase-8)、胱天蛋白酶-3(Caspase-3)、Bax蛋白,下调Bcl-2;体外含药血清可呈剂量-时间依赖性抑制FLS增殖、诱导凋亡并抑制迁移侵袭,且Fas阻滞剂可逆转凋亡效应,明确Fas通路是其介导凋亡的关键。李佳钰等^[34]进一步证实当归拈痛汤可双重调控凋亡途径,对AA大鼠滑膜组织,既上调外在Fas死亡受体通路的Fas、FADD、Caspase-3,又上调内在线粒体通路的Bax,同时下调Bcl-2,通过“内外协同”全面促进滑膜细胞凋亡。

3.3 抑制滑膜细胞异常自噬 自噬异常激活是RA滑膜细胞过度存活、炎症持续的重要诱因^[35]。陆麒麟等^[36]通过“体内动物+体外细胞”实验,证实当归拈痛汤可通过调控自噬相关分子,抑制异常自噬并协同改善病理损伤。

体内实验以6周龄雄性SD大鼠构建AA-风湿热痹证模型,设正常组、模型组、当归拈痛汤低、中、高剂量组及MTX组,每组10只,连续灌胃28 d^[36]。结果显示,模型组大鼠足趾肿胀度、关节炎指数(AI)显著升高,滑膜细胞增生明显,且自噬激活标志分子微管相关蛋白1轻链3(LC3)、Beclin1蛋白的mRNA及蛋白表达上调,自噬底物p62蛋白(SQSTM1/p62)表达下调;而给药组可显著减轻足趾肿胀、改善滑膜增生,同时降低LC3、Beclin1表达、升高p62表达,其中中剂量组效果最佳。

体外实验以临床RA患者滑膜组织分离培养FLS,设空白血清组及当归拈痛汤含药血清低、中、高剂量组^[37]。结果显示,含药血清可显著减缓FLS划痕愈合速度、减少Transwell小室下室侵袭细胞数,同时通过Hoechst 33342染色证实其剂量依赖性促进FLS凋亡,通过单丹磺酰尸胺(MDC)染色证实其减少自噬小体;分子层面,实时荧光定量聚合酶链反应与Western blot一致显示,含药血清下调抗凋亡分子Bcl-2及自噬标志LC3、Beclin1,上调促凋亡分子Bax。该研究首次证实,当归拈痛汤可通过“抑制自噬+促进凋亡”双重调控,抑制FLS增殖与侵袭。

3.4 抑制滑膜血管新生 滑膜血管新生及血管翳形成是RA炎症进展、软骨骨侵蚀的关键环节^[38],VEGF是调控血管新生的核心分子^[39]。廖江铨等^[40]以SD大鼠构建AA模型,设正常组、模型组、当归拈痛汤全方组及两种拆方组,采用免疫组化法检测滑膜组织VEGF表达。结果显示,与模型组比较,全方组、拆方1组、拆方2组均能显著降低VEGF表达,其中全方组疗效最佳,两拆方组疗效相当,提示拆方成分间存在协同作用。该研究证实,当归拈痛汤可通过抑制VEGF表达,阻断滑膜血管新生及血管翳形成,进而减轻关节炎与组织损伤。

3.5 调节肠道菌群稳态 肠道菌群失衡与RA发病及病情

进展密切相关^[41],当归拈痛汤可通过调节菌群结构、恢复肠道稳态,协同改善RA病理损伤。LU等^[42]以24只雄性SD大鼠构建RA模型,设对照组、模型组、当归拈痛颗粒组及MTX组,连续干预28d。结果显示,当归拈痛汤组可显著降低AI及爪体积,减轻关节病理损伤,同时上调线粒体凋亡分子Bax、Cyt C、cleaved Caspase-9,下调Bcl-2,且16S核糖体核糖核酸(16S rRNA)测序证实其可调节紊乱的肠道菌群结构,提示“调节菌群+促进凋亡”是其核心协同机制。

梁露莹等^[43]以SD大鼠构建AA-风湿热痹证模型(注射结核分枝杆菌佐剂+风湿热环境干预64h),设正常组、模型组、当归拈痛汤低、中、高剂量组及MTX组,每组10只,连续灌胃28d。结果显示,模型组厚壁菌门、乳酸杆菌属(益生菌)丰度降低,拟杆菌门、拟杆菌属(致病菌相关)丰度升高;而给药组可升高乳酸杆菌属、降低拟杆菌门,中、高剂量组进一步增加厚壁菌门、普雷沃氏菌属9并降低拟杆菌属; Spearman相关性分析显示,拟杆菌属与AI正相关,普雷沃氏菌属9与AI、足趾容积负相关。该研究证实,当归拈痛汤可通过提升益生菌丰度、抑制致病菌,恢复肠道菌群结构及免疫代谢稳态。当归拈痛汤治疗RA的作用机制见增强出版附加材料。

4 结语与展望

当归拈痛汤作为中医治疗RA湿热痹阻证的经典方剂,其临床应用与作用机制已通过多维度研究获得充分验证。在临床实践中,该方展现出灵活的应用优势,无论是单方施治、随证加减以适配个体化证候,还是与其他方剂、西药联用,均能有效缓解RA患者关节肿痛、晨僵等核心症状,同时降低CRP、ESR、RF等炎症活动指标,显著改善患者生活质量。尤其在RA疾病活动期的炎症控制、膝关节置换术后的功能康复等特殊场景中,其“辨证施治”的针对性优势更为突出,而丸剂等改良剂型因作用缓和持久,更契合RA慢性迁延性病程的长期治疗需求。

实验研究则进一步从分子层面揭示了其疗效的物质基础与作用逻辑。该方并非依赖单一靶点起效,而是通过多维度机制协同构建“整体调节-局部靶向”的治疗体系:宏观层面,可调控炎症因子网络以平衡免疫应答、改善肠道菌群稳态并经“肠-关节轴”间接抑制全身炎症;微观层面,能激活线粒体凋亡途径与Fas死亡受体途径促进滑膜细胞凋亡,下调LC3、Beclin1、上调p62抑制滑膜细胞异常自噬,降低VEGF表达阻断滑膜血管新生与血管翳形成,从病理根源遏制滑膜异常增殖与关节结构破坏,为临床疗效提供了坚实的物质基础与机制支撑。

尽管当前研究已取得阶段性突破,但仍存在三方面关键局限亟待解决:其一,临床研究质量有待提升,现有研究多为单中心、小样本设计,随机化方案科学性不足、盲法实施不规范,且缺乏5年以上长期随访数据,难以充分验证该方疗效的长期稳定性与用药安全性;其二,机制研究深度不足,多聚焦单一通路,对“炎症-凋亡-自噬-肠道菌群”网络间的交互调控关系解析不深入,核心药效靶点与通路协同/拮抗效应尚未明确;其三,剂型与剂量标准化进程滞后,核心药效组分的

定量分析未完成,不同批次制剂的药效一致性难以保障,制约了临床精准用药与推广应用。

基于上述局限,未来研究可围绕三方向重点推进:一是开展高质量临床研究,设计多中心、大样本、随机双盲对照试验,制定统一的RA湿热痹阻证辨证标准与西医疾病活动度评价体系,系统验证该方的远期疗效与安全性,为其纳入RA临床诊疗指南提供高级别循证证据;二是深化机制网络研究,借助转录组学、代谢组学、宏基因组学等多组学技术,构建“当归拈痛汤-核心活性成分-关键靶点-调控通路”的网络模型,明确“炎症-凋亡-肠道菌群”交互作用的核心节点,揭示其“多维度协同”的科学内涵;三是加速剂型优化与应用拓展,研发缓释微丸、透皮贴剂等新型给药系统以提升药效稳定性与患者依从性,通过拆方研究筛选“清热祛湿”“益气养血”的核心药效组分并建立定量标准,同时探索其在RA合并心肺纤维化、血管炎等关节外并发症中的应用价值,最终为RA的中西医结合精准治疗提供更高效、更安全的个体化方案。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] DI MATTEO A, BATHON J M, EMERY P. Rheumatoid arthritis[J]. Lancet, 2023, 402(10416):2019-2033.
- [2] BEHL T, MEHTA K, SEHGAL A, et al. Exploring the role of polyphenols in rheumatoid arthritis [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2021, 62(19):21-22.
- [3] PAPADOPOULOU D, ROUMELIOTI F, TZAFERIS C, et al. Repurposing antipsychotic drug amisulpride for targeting synovial fibroblast activation in arthritis [J]. JCI Insight, 2023, 8(9):e165024.
- [4] 王金平,陶庆文,莫美,等. 中医药临床优势病种探讨——类风湿关节炎[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(17):202-210.
WANG J P, TAO Q W, MO M, et al. Clinical dominant disease of traditional Chinese medicine: Rheumatoid arthritis [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, 31(17):202-210.
- [5] WANG H, FAN B B, LIU M X, et al. Exploring the mechanism of Danggui Niantong decoction in the treatment of rheumatoid arthritis based on network pharmacology, Mendelian randomization, molecular docking and molecular dynamics simulation [J]. Medicine (Baltimore), 2025, 104(37):e44266.
- [6] 周晔,张玉萍. 当归拈痛汤研究进展[J]. 广西中医药大学学报, 2022, 25(2):61-64.
ZHOU Y, ZHANG Y P. Research progress of Danggui Niantong decoction [J]. J Guangxi Univ Chin Med, 2022, 25(2):61-64.
- [7] 中华中医药学会内科分会. 类风湿性关节炎: ZYYXH/T 114-2008[S]. 北京: 中国中医药出版社, 2008.
Internal Medicine Professional Committee of China Association of Chinese Medicine. Rheumatoid arthritis: ZYYXH/T 114-2008[S]. Beijing: China Press of Traditional

- Chinese Medicine, 2008.
- [8] 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, JIAO J, et al. Guideline for integrated traditional Chinese medicine syndrome and disease diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis (2025) [J]. J Tradit Chin Med, 2025, 66(17): 1842-1856.
- [9] 崔占举. 当归拈痛汤辅助治疗湿热痹阻证活动期类风湿性关节炎的临床疗效分析[J]. 医学理论与实践, 2022, 35(7): 1161-1163.
CUI Z J. Analysis of clinical efficacy of Danggui Niantong decoction in adjuvant treatment of active rheumatoid arthritis with damp-heat stagnation syndrome [J]. J Med Theory Pract, 2022, 35(7): 1161-1163.
- [10] 庄志毅, 宋维海, 张文广, 等. 当归拈痛汤联合西药治疗活动期类风湿关节炎湿热痹阻证患者的效果分析[J]. 青海医药杂志, 2023, 53(12): 50-52.
ZHUANG Z Y, SONG W H, ZHANG W G, et al. Analysis of the effect of Danggui Niantong decoction combined with western medicine on patients with damp-heat stagnation syndrome of active rheumatoid arthritis [J]. Qinghai Med J, 2023, 53(12): 50-52.
- [11] 乔娜. 当归拈痛汤在类风湿关节炎湿热痹阻证患者中的应用效果[J]. 内蒙古中医药, 2024, 43(7): 7-9.
QIAO N. Danggui Niantong decoction in rheumatoid arthritis patients with damp-heat stagnation syndrome [J]. Inner Mongolia J Tradit Chin Med, 2024, 43(7): 7-9.
- [12] 胡茹英, 刘效栓, 刘军刚, 等. 当归拈痛汤治疗湿热痹阻型类风湿关节炎的Meta分析[J]. 甘肃医药, 2021, 40(2): 133-138.
HU R Y, LIU X S, LIU J G, et al. Meta-analysis of Danggui Niantong decoction in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. Gansu Med J, 2021, 40(2): 133-138.
- [13] AHN J, KIM A, LEE Y J, et al. A Multi-biomarker panel for predicting tocilizumab response in rheumatoid arthritis patients [J]. Transl Res, 2024, 273: 23-31.
- [14] 潘翠琦, 范舜华, 潘碧琦, 等. 当归拈痛汤对类风湿性关节炎患者RF和抗CCP抗体的影响[J]. 按摩与康复医学, 2014, 5(7): 70-71.
PAN C Q, FAN S H, PAN B Q, et al. Effect of Danggui Niantong decoction on RF and anti-CCP antibody in patients with rheumatoid arthritis [J]. Tradit Chin Med Rehabil, 2014, 5(7): 70-71.
- [15] 胡南松, 胡志彦, 夏臣杰. 当归拈痛汤加减联合洛索洛芬钠对类风湿性关节炎(湿热痹阻型)患者关节疼痛及MMP-3、ESR的影响[J]. 健康研究, 2020, 40(6): 668-672.
HU N S, HU Z Y, XIA C J. Effects of modified Danggui Niantong decoction combined with loxoprofen sodium on joint pain, MMP-3 and ESR in patients with rheumatoid arthritis (damp-heat stagnation type) [J]. Health Res, 2020, 40(6): 668-672.
- [16] 蒋华, 张艳萍. 当归拈痛汤加减方联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的疗效探讨[J]. 当代医药论丛, 2020, 18(2): 200-201.
JIANG H, ZHANG Y P. Discussion on the therapeutic effect of Danggui Niantong decoction combined with methotrexate on rheumatoid arthritis [J]. Contemp Med Symp, 2020, 18(2): 200-201.
- [17] 任金晴, 徐照, 赵晶晶, 等. 当归拈痛汤治疗类风湿关节炎活动期临床效果研究[J]. 临床军医杂志, 2023, 51(2): 166-169.
REN J Q, XU Z, ZHAO J J, et al. Study on the clinical effect of Danggui Niantong decoction in the treatment of active rheumatoid arthritis [J]. Clin J Med Off, 2023, 51(2): 166-169.
- [18] 葛林, 石志敏. 不同剂型当归拈痛汤治疗类风湿性关节炎的临床疗效比较[J]. 山东中医杂志, 2017, 36(1): 17-19.
GE L, SHI Z M. Comparison of clinical efficacy of Danggui Niantong decoction of different dosage form in treatment of rheumatoid arthritis [J]. Shandong J Tradit Chin Med, 2017, 36(1): 17-19.
- [19] RIDDLE D L, DUMENCI L. Using two predictive models captures two types of poor outcomes in knee arthroplasty: A multisite longitudinal cohort study [J]. Arthritis Rheumatol, 2024, 76(7): 1036-1046.
- [20] 马济川. 当归拈痛汤加减用于类风湿关节炎膝关节置换术后疗效分析[J]. 河南外科学杂志, 2023, 29(6): 142-144.
MA J C. Curative effect analysis of Danggui Niantong decoction after knee replacement for rheumatoid arthritis [J]. Henan J Surg, 2023, 29(6): 142-144.
- [21] LI X Y, ZHANG S X, ZHANG M M, et al. A multifunctional nano-delivery system against rheumatoid arthritis by combined phototherapy, hypoxia-activated chemotherapy, and RNA interference [J]. Int J Nanomed, 2022, 17: 6257-6273.
- [22] GUO R Q, WANG L, HUANG J B, et al. Ultrasound-targeted microbubble destruction-mediated cell-mimetic nanodrugs for treating rheumatoid arthritis [J]. ACS Biomater Sci Eng, 2023, 9(6): 3670-3679.
- [23] 周振强, 翁雅芳. 当归拈痛汤联合西药治疗类风湿关节炎30例临床观察[J]. 北方药学, 2023, 20(5): 154-157.
ZHOU Z Q, WENG Y F. Clinical observation on 30 cases of rheumatoid arthritis treated by Danggui Niantong decoction combined with western medicine [J]. J North Pharm, 2023, 20(5): 154-157.
- [24] 阮丽萍, 张金山, 王青松. 蠲痹汤合当归拈痛汤对类风湿关节炎活动期患者血清类风湿因子、抗环瓜氨酸肽抗体和C反应蛋白水平的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2024, 52(9): 1119-1122.
RUAN L P, ZHANG J S, WANG Q S. Effects of Juanbi decoction and Danggui Niantong decoction on serum levels of rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide antibody and C-reactive protein in patients with active rheumatoid arthritis [J]. Chin J Clin, 2024, 52(9): 1119-1122.
- [25] MENG Q L, WEI K, SHAN Y. E3 ubiquitin ligase gene BIRC3 modulates TNF-induced cell death pathways and promotes aberrant proliferation in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes [J]. Front Immunol, 2024, 15: 1433898.

- [26] ZHENG Y X, WEI K, JIANG P, et al. Macrophage polarization in rheumatoid arthritis: Signaling pathways, metabolic reprogramming, and crosstalk with synovial fibroblasts[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1394108.
- [27] 袁立霞, 刘亚伟. 当归拈痛汤及其拆方对类风湿性关节炎大鼠炎症因子谱的调控作用研究[J]. *时珍国医国药*, 2015, 26(6): 1284-1287.
- YUAN L X, LIU Y W. Study on the regulatory effect of Danggui Niantong decoction and its disassembled prescriptions on inflammatory factor spectrum in rats with rheumatoid arthritis [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2015, 26(6): 1284-1287.
- [28] 梁智超. 当归拈痛汤对关节炎炎症和骨破坏影响的实验研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
- LIANG Z C. Experimental study on the effect of Danggui Niantong decoction on arthritis inflammation and bone destruction[D]. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2020.
- [29] 杨灿, 陈涛, 马梦娇, 等. 当归拈痛汤改善TNF-Tg小鼠关节炎炎症合并心肺损伤(英文)[J]. *Acupuncture and Herbal Medicine*, 2023, 3(4): 333-342.
- YANG C, CHEN T, MA M J, et al. Danggui Niantong decoction ameliorates joint inflammation and cardiopulmonary injury in TNF-Tg mice[J]. *Acupunct Herb Med*, 2023, 3(4): 333-342.
- [30] PENG H, LIANG R F, YANG S L X, et al. Microneedle-assisted dual delivery of PUMA gene and celastrol for synergistic therapy of rheumatoid arthritis through restoring synovial homeostasis[J]. *Bioact Mater*, 2024, 36: 83-95.
- [31] 尚延春, 申晟, 柴巍巍, 等. 当归拈痛汤对类风湿关节炎大鼠滑膜细胞凋亡通路的影响[J]. *世界中医药*, 2018, 13(7): 1718-1722.
- SHANG Y C, SHEN S, CHAI W W, et al. Experimental study on Danggui Niantong decoction in treating rheumatoid arthritis rats based on the apoptotic pathway of synovial cells [J]. *World Chin Med*, 2018, 13(7): 1718-1722.
- [32] 蔡义思, 李佳钰, 陆麒麟, 等. 基于定量蛋白质组学研究当归拈痛汤对风湿热痹佐剂性关节炎大鼠的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(13): 62-70.
- CAI Y S, LI J Y, LU Q J, et al. Mechanism of Danggui Niantongtang on adjuvant arthritis rats with wind-dampness-heat arthralgia based on quantitative proteomics [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2022, 28(13): 62-70.
- [33] 赵帆. 当归拈痛汤对类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞凋亡的影响和机制研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2020.
- ZHAO F. Effect and mechanism of Danggui Niantong decoction on apoptosis of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis[D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2020.
- [34] 李佳钰, 赵帆, 陆麒麟, 等. 当归拈痛汤对佐剂性关节炎大鼠滑膜组织内外凋亡途径关键因子的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(4): 1-7.
- LI J Y, ZHAO F, LU Q J, et al. Effect of Danggui Niantongtang on key factors of extrinsic and intrinsic apoptotic pathway in synovial tissue of adjuvant arthritis rats [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2021, 27(4): 1-7.
- [35] KELLER C W, ADAMOPOULOS I E, LÜNEMANN J D. Autophagy pathways in autoimmune diseases [J]. *J Autoimmun*, 2023, 136: 103030.
- [36] 陆麒麟, 李佳钰, 蔡义思, 等. 当归拈痛汤对风湿热痹型佐剂性关节炎大鼠自噬蛋白LC3, Beclin1, p62表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(1): 41-49.
- LU Q J, LI J Y, CAI Y S, et al. Effect of Danggui Niantongtang on Expression of autophagy-related proteins LC3, Beclin1 and p62 in rats with adjuvant arthritis differentiated into wind-damp-heat impediment [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2022, 28(1): 41-49.
- [37] 陆麒麟, 李佳钰, 蔡义思, 等. 当归拈痛汤对类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞自噬与凋亡的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(2): 19-26.
- LU Q J, LI J Y, CAI Y S, et al. Effect of Danggui Niantongtang on autophagy and apoptosis of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocyte [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2022, 28(2): 19-26.
- [38] ZHAO F, HU Z Y, LI G J, et al. Angiogenesis in rheumatoid arthritis: Pathological characterization, pathogenic mechanisms, and nano-targeted therapeutic strategies [J]. *Bioact Mater*, 2025, 50: 603-639.
- [39] HUANG C C, TSENG T T, LIU S C, et al. S1P increases VEGF production in osteoblasts and facilitates endothelial progenitor cell angiogenesis by inhibiting miR-16-5p expression via the c-Src/FAK signaling pathway in rheumatoid arthritis[J]. *Cells*, 2021, 10(8): 2168.
- [40] 廖江铨, 田佳星, 陈俊绵, 等. 当归拈痛汤及其拆方对佐剂性关节炎大鼠滑膜组织VEGF表达的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2010, 16(4): 298-299.
- LIAO J Q, TIAN J X, CHEN J M, et al. Effects of Danggui Niantong decoction and its separating prescription on VEGF of synovium in rats with adjuvant-induced arthritis [J]. *J Basic Chin Med*, 2010, 16(4): 298-299.
- [41] PENG Q, CHEN X, TIAN J X, et al. The gut homeostasis-immune system axis: Novel insights into rheumatoid arthritis pathogenesis and treatment [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1482214.
- [42] LU Q J, LI J Y, LIN H X, et al. Danggui Niantong granules ameliorate rheumatoid arthritis by regulating intestinal flora and promoting mitochondrial apoptosis[J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 1606-1615.
- [43] 梁露莹, 林鸿鑫, 蔡义思, 等. 基于16S rDNA测序研究当归拈痛汤对风湿热痹佐剂性关节炎大鼠肠道菌群的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(9): 18-27.
- LIANG L Y, LIN H X, CAI Y S, et al. Effect of Danggui Niantongtang on intestinal flora in adjuvant-induced arthritis rats of wind-dampness-heat arthralgia: Based on 16S rDNA sequencing [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2023, 29(9): 18-27.

[责任编辑 周冰冰]