

# 中医药干预类风湿关节炎的“肠-关节轴” 机制：聚焦肠道微生物及其代谢物

叶静利, 杜晓明, 段学庆, 陈福, 李荣光, 王海亮\*

眉山市中医医院骨科康复中心, 四川 眉山

收稿日期: 2026年1月13日; 录用日期: 2026年2月6日; 发布日期: 2026年2月25日

## 摘要

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一类以慢性滑膜炎、进行性骨破坏和多系统受累为特征的免疫介导性疾病, 现有NSAIDs、糖皮质激素、抗风湿药(disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs)及生物制剂/靶向小分子虽可控制炎症, 但长期用药仍面临感染风险、器官毒性与经济负担等问题。近年来, “肠-关节轴”理论推动RA发病机制由“关节局部炎症”拓展至“黏膜免疫-微生态-代谢物-系统性免疫重塑”的整体网络, RA患者肠道菌群结构及功能异常与Th17/Treg失衡、屏障破坏、分子模拟及促炎代谢物谱改变密切相关; 而疾病控制后菌群可出现部分回归, 提示微生态具有可干预性。中医药在“多成分-多靶点-多通路”方面具备优势, 既可直接调控炎症因子网络与免疫细胞谱, 也可通过重塑肠道微生物组成、影响短链脂肪酸(Short-chain fatty acid, SCFAs)、胆汁酸与吲哚类代谢物等关键介质, 进而改善黏膜屏障与系统免疫稳态。该文综述了RA相关肠道微生态异常的病理意义, 并系统归纳中药单体、复方及中成药通过微生态介导发挥作用的关键药理机制。

## 关键词

类风湿关节炎, 肠道微生物群, 肠-关节轴, 中医药, 短链脂肪酸, 免疫调节, 药理机制

# The “Gut-Joint Axis” Mechanism of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Focusing on Intestinal Microorganisms and Their Metabolites

Jingli Ye, Xiaoming Du, Xueqing Duan, Fu Chen, Rongguang Li, Hailiang Wang\*

\*通讯作者。

文章引用: 叶静利, 杜晓明, 段学庆, 陈福, 李荣光, 王海亮. 中医药干预类风湿关节炎的“肠-关节轴”机制: 聚焦肠道微生物及其代谢物[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 3252-3262. DOI: 10.12677/acm.2026.162738

## Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is an immune-mediated disease characterized by chronic synovitis, progressive bone destruction, and multi-system involvement. Currently, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), glucocorticoids, anti-rheumatic drugs (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs), and biological agents/targeted small molecules can control inflammation, but long-term use still faces issues such as infection risks, organ toxicity, and economic burden. In recent years, the “gut-joint axis” theory has promoted the expansion of the pathogenesis of RA from “local joint inflammation” to “mucosal immunity, microecology, metabolites, systemic immune remodeling” as an integrated network. The abnormal structure and function of the intestinal microbiota in RA patients are closely related to Th17/Treg imbalance, barrier disruption, molecular mimicry, and changes in pro-inflammatory metabolite spectra; and the microbiota can partially return after disease control, suggesting that the microecology is controllable. Traditional Chinese medicine has advantages in “multi-component, multi-target, multi-pathway”, which can directly regulate the inflammatory factor network and immune cell spectrum, and also affect the composition of intestinal microorganisms, influence short-chain fatty acids (SCFAs), bile acids, and indole metabolites, thereby improving the mucosal barrier and systemic immune homeostasis. This article reviews the pathological significance of intestinal microecological abnormalities in RA and systematically summarizes the key pharmacological mechanisms by which traditional Chinese medicine monomers, combinations, and patent medicines exert effects through microecology mediation.

## Keywords

Rheumatoid Arthritis, Gut Microbiota, Gut-Joint Axis, Traditional Chinese Medicine, Short-Chain Fatty Acids, Immune Regulation, Pharmacological Mechanism

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



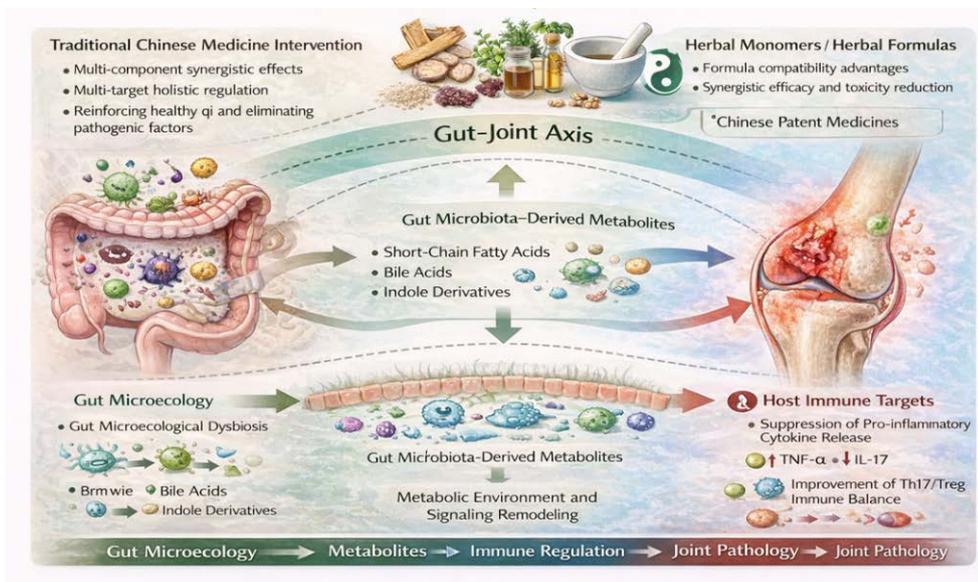
Open Access

## 1. 引言：从“关节炎”到“黏膜免疫 - 微生态 - 系统免疫”网络

RA 的疾病负担并不局限于关节结构破坏与功能残障，还与心血管、呼吸系统并发症及多系统炎症表型相关，提示其病理核心更接近全身性免疫炎症网络的持续失衡[1]。尽管经典模型强调遗传易感与环境暴露协同驱动自身免疫，但对于部分患者呈现的黏膜相关起病线索、免疫谱漂移与病程异质性，仍难以仅以“关节局部炎症”框架完成解释[2]。随着宏基因组与代谢组学在 RA 队列中的系统应用，肠道菌群紊乱被反复观察到，且在接受 DMARDs 等治疗后出现一定程度的“部分归一化”趋势[3]，这为“微生态可塑性”与“可干预性”提供了临床层面的现实依据。

在此基础上，“肠 - 关节轴”进一步将病理视角由关节局部扩展至“黏膜免疫 - 微生态 - 代谢物 - 系统免疫重塑”的整体网络，强调肠道微生物及其代谢产物可通过屏障通透性改变、先天免疫受体信号激活、T 细胞分化偏倚与分子模拟等路径，参与关节炎的起始与放大(图 1)[4]。现行药物体系在控制炎

症方面具有明确效益，但生物制剂与靶向小分子相关的感染风险与长期安全性问题仍需持续审视，同时经济负担限制了部分人群的长期可及性与依从性[5][6]。相较而言，中医药在长期综合管理中强调整体调节与多靶点干预，既可与常规治疗形成协同增效，也可能在一定条件下降低不良反应风险并改善生活质量，其价值更适合在“长期管理-个体化调控-多系统获益”的框架下被重新评价[7]。更关键的是，越来越多研究提示中医药可通过重塑肠道微生态实现“间接靶向”，即以微生物及其代谢输出为介质，重建宿主免疫与代谢稳态，从而为 RA 治疗提供可量化、可验证的现代药理学解释路径[4][7]。



Multi-component synergistic effects: 多成分协同作用; Gut-Joint Axis: 肠-关节轴; Gut Microecological Dysbiosis: 肠道微生态失衡。

**Figure 1.** Schematic diagram illustrating the mechanism of action of traditional Chinese medicine in treating rheumatoid arthritis through the “gut-joint axis”

**图 1.** 中医药通过“肠-关节轴”干预类风湿关节炎的作用机制示意图

## 2. 肠道微生物参与 RA 发生发展的关键环节

### 2.1. 菌群失衡与“促炎生态位”的形成

“肠-关节轴”理论认为，RA 并非单纯起源于关节局部，而是肠道微生态、黏膜免疫与系统免疫长期失衡的结果。在这一框架下，肠道菌群通过调控代谢物输出、影响肠黏膜屏障完整性并重塑 T 细胞分化方向，参与关节炎的启动、放大与持续。该理论将肠道微生态从“伴随改变”提升为可能的“上游调控节点”，为理解 RA 的系统性与异质性提供了整体解释路径[3][8]。在 RA 患者队列研究中，宏基因组分析显示患者肠道菌群组成与功能谱与健康人群存在稳定差异，且在接受 DMARDs 等规范治疗后，菌群结构呈现一定程度的部分回归，提示菌群异常与疾病活动状态具有动态对应关系[3]。进一步研究发现，RA 患者特定菌群特征与外周 CD4+ T 细胞亚群比例及细胞因子谱改变显著相关，表明菌群变化与系统免疫谱漂移同步发生[8]。在动物模型中，研究通过调控肠道免疫环境，观察到自身反应性 T 细胞在肠道局部被激活并迁移至外周，伴随关节炎发生发展；相反，在无菌或抗生素干预条件下，关节炎表型显著减轻，提示肠道微生态在关节炎发生中具有因果参与性[9][10]。在机制层面，研究显示肠道菌群失衡可通过改变代谢物谱、破坏肠黏膜屏障并增加微生物相关分子进入循环，从而持续激活先天免疫与适应性免疫反应[11]。

## 2.2. 黏膜免疫与 T 细胞谱：Th17/Treg 失衡的“放大器”作用

黏膜免疫系统是肠-关节轴的重要枢纽。特定菌群可促进 Th17 扩增并增强炎症因子释放，亦可通过影响树突状细胞功能与抗原呈递改变 T 细胞分化方向，从而放大系统免疫炎症[9]。在小鼠关节炎模型中，TLR2 与 TLR4 信号刺激可导致 T 细胞平衡发生差异性偏移，表现为促炎效应方向增强与免疫稳态受损，从而将黏膜先天免疫信号与 T 细胞谱重塑建立了可实验追踪的连接[9]。与此一致，肠道菌群定植实验显示，优势菌群定植可促发或加重关节炎，而无菌/抗生素处理可显著降低关节炎发生率与严重程度，提示“菌群-黏膜免疫-系统炎症”并非平行变化，而存在放大环路[10]。

## 2.3. 微生物代谢物：SCFAs 等作为可量化的药理介质

微生物代谢物是连接菌群变化与宿主免疫效应的“可测量中间层”。研究表明，SCFAs (乙酸、丙酸、丁酸等)可通过 HDAC 抑制、mTOR 相关代谢信号及受体通路共同作用，诱导效应与调节性 T 细胞谱发生可观测变化，并影响树突状细胞的免疫偏向[12][13]。因此，相较于仅比较菌群丰度，代谢物谱更接近免疫效应层与药效终点，更适合作为干预靶点与疗效生物标志物的候选集合。

## 3. 中医药治疗 RA 的优势及其与常规治疗的协同潜力

在疗效与风险并存的临床现实中，RA 常规治疗虽然可显著抑制炎症，但其胃肠/心血管风险、骨代谢异常、肝肾毒性与感染风险上升等问题在长期管理场景中被持续观察[5][14]；同时系统综述提示生物制剂时代 RA 仍伴随显著经济负担[6][15]。中医药的可协同价值主要体现在“多成分暴露-多通路调节”的药理格局，研究表明，青藤碱相关制剂可调控炎症因子分泌并影响单核/巨噬细胞亚群，从而对 RA 进展产生抑制效应[16]；代谢组学与菌群联合研究亦被用于阐释中成药在 CIA 模型中的效应通路与代谢重塑特征[17]。在临床证据层面，持续药物治疗可改变 RA 相关肠道菌群格局[18]；随机对照研究比较亦提示雷公藤与 MTX 方案在疗效与不良事件谱方面存在可比较的证据基础，为“联合优化”提供现实入口[19]。这些结果共同指向：中医药更适合在“协同增效-减毒-长期管理”的评价框架中，以微生态为枢纽与常规治疗形成机制互补。

## 4. 肠道微生物介导的中医药药理机制：从“成分-菌群-代谢物-宿主靶点”链条解析

中医药与肠道微生态之间存在双向作用：一方面，肠道菌群可“再加工”中药成分，改变其溶解性、脂溶性与口服生物利用度；另一方面，中医药可重塑菌群结构与代谢能力，从而影响宿主免疫与屏障功能。

### 4.1. “药代-药效-体化”：菌群对中药吸收、转化与毒性的调控

肠道菌群可通过代谢转化改善部分中药成分的理化性质并提高吸收，从而使“菌群代谢能力”成为影响口服暴露的重要变量[20]。与此同时，针对乌头类二酯型生物碱的体内外代谢研究显示，相关成分可在代谢后表现出毒性降低的趋势，提示“菌群/代谢-毒性”可被纳入系统评价[21]。因此，围绕复方配伍的安全性，应将菌群代谢产物谱及屏障指标并入药理学评估框架，以降低“有益转化”与“有害转化”并存时的解释偏差[22]。

与化学药不同，许多中药活性物质以苷类、多糖或大分子形式口服进入肠道，其体内有效暴露往往依赖菌群的脱糖基、还原、开环等反应。该过程并非“被动代谢”，而是可能将低吸收前体转化为更具穿透力或受体亲和力更高的代谢物，从而改变药效谱与靶点可及性。现有中药单体研究已能够在一定程度上实现“机制闭环”的证据呈现：以小檗碱为代表的干预可通过增强丁酸生成并影响肠道微环境，从代

代谢物层面指向免疫耐受方向的重塑[23] [24]; 多糖类成分(枸杞多糖、当归多糖)则更倾向于通过菌群-代谢物耦联影响表观遗传或屏障-骨稳态相关基因网络,从而体现“上游稳态重建”的系统性特征[25] [26]。需要强调的是,不同单体在“菌群变化是否充分量化”“代谢物是否作为中介变量被验证”“靶点层级(如 HDAC 亚型)是否被直接测量”等方面仍存在证据梯度差异(表 1)。复方/中成药的微生物生态效应更接近“系统稳态重建”而非单点抑炎:以乌头汤为例,菌群结构变化伴随 SCFAs、胆汁酸与吡啶类代谢物谱的协同回调,提示复方可能同时调节能量代谢、屏障屏蔽与黏膜免疫耐受三类模块,从而在上游降低促炎信号持续输入。祖师麻片的研究亦体现出代谢组牵引的通路级回调特征,支持复方药效在“代谢网络重编程”层面的系统性解释。需要指出的是,复方研究仍面临两类关键缺口,复方多成分导致“关键驱动分子/功能菌”难以被锁定,因果链条易停留在相关性层面;不同研究在样本量、检测平台与终点指标方面异质性较大,限制了跨研究整合与临床可转化评价[17] [27] [28]。未来若能通过“关键功能菌/代谢物中介验证+组学-表型闭环”的策略,复方证据有望从“网络共变”进一步推进到“关键链路可证伪”,从而提升中医药微生态研究的解释力与可转化性(表 2)。

**Table 1.** Research progress on the intervention of RA through the “gut-joint axis” by herbal monomers/extracts

**表 1.** 中药单体/提取物通过“肠-关节轴”干预 RA 的研究进展

单体/提取物	关键菌群改变 (Gut microbiota)	关键代谢物改变 (Metabolites)	核心通路 (Pathway)	免疫/炎症结局 (Immune outcome)	疾病终点 (Endpoint)
小檗碱 (Berberine)	促进“产丁酸功能”与生态位改善;调整肠道缺氧/硝酸盐供给微环境	丁酸↑(Butyrate↑) (SCFAs 增强)	SCFAs→免疫细胞摄取/FFAR 信号→HDAC 抑制(图 2)	免疫耐受方向增强;促炎免疫谱降噪	关节炎表型改善(CIA 评分下降等) [23] [24] [29]
青藤碱(Sinomenine)	文中为“免疫细胞亚群”方向证据为主(菌群链条未给出明确菌属)		炎症因子网络调控;单核/巨噬细胞亚群重塑	TNF- $\alpha$ 等促炎因子下降;单核/巨噬细胞亚群向抗炎方向调整	RA 炎症进展受抑[24] [25]
枸杞多糖 ( <i>Lycium barbarum</i> polysaccharide, LBP)	菌群结构被重塑;特定肠菌发酵/代谢能力增强	SAM↑ (S-adenosylmethionine); “发酵代谢产物改善关节炎”	菌群代谢物→表观遗传重塑(DNA 甲基化)→免疫炎症缓解	RA 相关基因甲基化改变(Dpep3、Gstm6 等线索);炎症降低	CIA 表型缓解 [26] [30]
苍术属药材( <i>Atractylodes koreana rhizome</i> )	Firmicutes/Bacteroidetes 比例改变; Proteobacteria↓(促炎相关菌群下降)	代谢谱整体回调	“菌群结构重构→炎症因子轴下调”	TNF- $\alpha$ 、IL-1 等促炎因子下降	关节炎症状缓解[31]
芍药总苷 (Total Glucosides of Paeony, TGP)	肠道菌群随长期给药发生动态改变(总体方向:向稳态回归)		Th1/Th17→Th2/Treg 再平衡;黏膜免疫稳态恢复	Th1/Th17 炎症表型下降; Treg 方向增强	CIA 炎症与关节表型减轻[32]
当归多糖( <i>Angelica sinensis polysaccharide</i> , ASP)	菌群改变驱动“屏障-骨稳态耦联”		肠屏障(Cldn5)↑+骨代谢基因(Slit3, Rgs18)调控	屏障改善+骨重塑网络趋于稳态	RA 相关骨破坏进程改善[33]
乌头类二酯/单酯生物碱 ( <i>Aconitum alkaloids</i> , 代谢与毒性角度)	强调“体内外代谢转化”而非菌属变化	代谢后毒性降低趋势	“代谢-毒性”框架:二酯→单酯→更低毒代谢物	安全性风险降低的方向性线索	为复方安全性评价提供依据 [27]
雷公藤( <i>Tripterygium wilfordii</i> Hook F, TwHF)			系统免疫炎症抑制(临床疗效维度)	与 MTX 对照:疗效与不良反应谱可比较	改善活动性 RA (RCT) [34]

## 4.2. 表观遗传层：微生物代谢物介导的 DNA 甲基化重塑

多糖类中药为“微生态靶向干预”提供了代表性证据。在 CIA 模型中，枸杞多糖干预被研究证明可重塑菌群组成并提高 S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine, SAM)水平，同时在宿主肠上皮层面观察到 RA 相关基因(如 Dpep3、Gstm6)DNA 甲基化变化的线索，从而提出“菌群 - 代谢物 - 表观遗传 - 免疫表型”的链式通路假说[26] [35]。这表明将传统“免疫抑炎”叙事进一步推进到可测量的表观遗传中间层，为机制可证伪提供了实验入口。

**Table 2.** Research progress on the intervention of RA through the “gut-joint axis” by traditional Chinese medicine compound drugs/Chinese preparations

**表 2.** 中药复方/中成药通过“肠 - 关节轴”干预 RA 的研究进展

复方/中成药	关键菌群改变	关键代谢物改变	核心通路	免疫/屏障结局	疾病终点
乌头汤 (Wu-tou decoction)	Bacteroides/Prevotella/ Akkermansia 等动态改变(复 方呈“多菌群协同”特征)	SCFAs + 胆汁酸(Bile acids) + 吲哚类(Indole derivatives, 如 IPA)协同重塑	多代谢物网络黏膜 屏障改善 + 系统 炎症下降	炎症下降、 屏障改善	CIA 关节炎 表型改善 [28] [36]
祖师麻片 (Zushima Tablet)	文中以“代谢组牵引功能谱 变化”为主(菌群变化不如 乌头汤详尽)	血清 + 粪便代谢谱整体回调 (多通路代谢重塑)	代谢通路系统性 回调→炎症缓解	系统代谢 失衡改善	CIA 关节炎 缓解[17]

## 4.3. 炎症因子网络：通过重塑菌群结构抑制 TNF- $\alpha$ /IL-1 轴

肠道微生态紊乱可触发肠道先天免疫细胞异常激活，导致促炎因子上调与抗炎因子下降。动物实验显示，苍术属药材干预 CIA 模型后，Firmicutes/Bacteroidetes 比例发生改变且 Proteobacteria 等下降，同时血浆 TNF- $\alpha$ 、IL-1 等促炎因子同步下降，提示“菌群结构重构 - 系统炎症因子下调”存在一致的方向性对应[31]。该结果强化了“菌群作为上游调节器”的药理定位，通过生态位重塑实现炎症因子网络的系统性降噪，而非仅在单一细胞因子上做局部抑制。

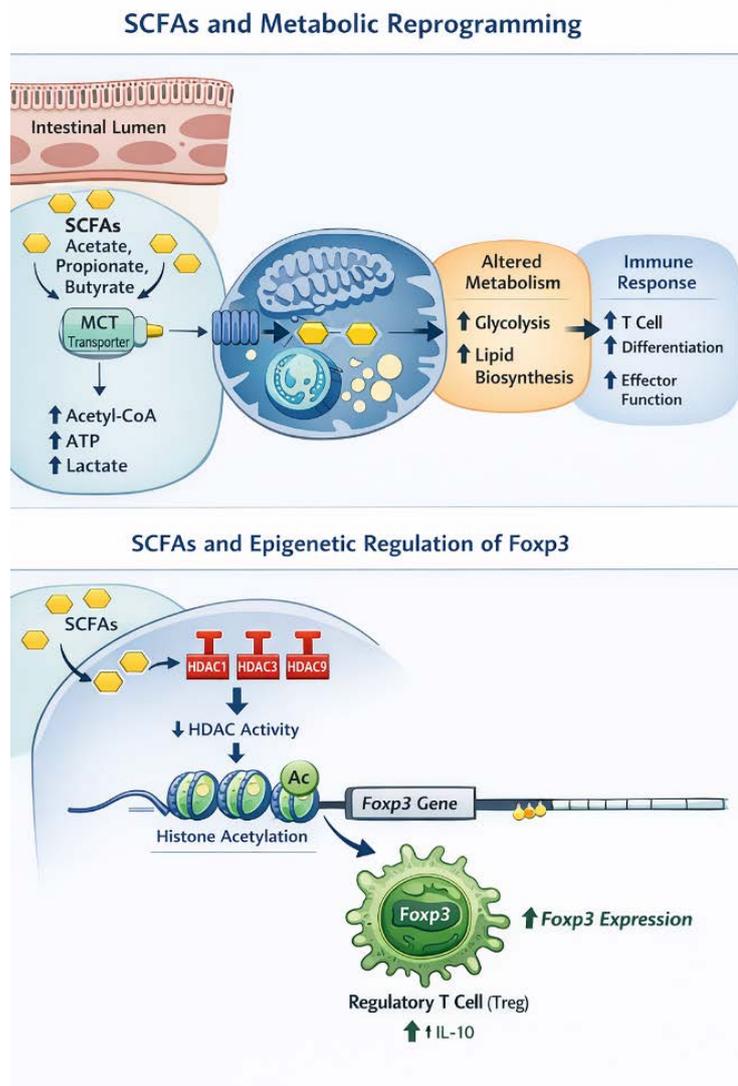
## 4.4. 代谢重编程：SCFAs 作为核心效应介质的双向免疫调控

SCFAs 是中药影响菌群代谢输出的关键节点。在 CIA 大鼠研究中，小檗碱被观察到可促进丁酸生成并调节肠道缺氧与硝酸盐供给等微环境变量，伴随关节炎表型改善，从而将“丁酸供给提升”与药效终点建立了实验关联[23]。另一项研究提示 SCFAs 对免疫谱的影响具有情境依赖性，在不同细胞因子背景与剂量窗口下，丙酸/丁酸可促进 Treg 相关表型，而乙酸/丙酸在特定环境中亦可能推动 Th17 方向，提示应以“剂量 - 微环境 - 免疫谱”的三维框架解释其净效应[12] [13]。从“代谢物存在”走向“可追踪通路”，关键在于把 SCFAs 的跨膜进入方式与表观遗传靶点明确下来，SCFAs 可通过单羧酸转运体进入免疫细胞并影响胞内乙酰辅酶 A 与组蛋白乙酰化底物供给[24]；SCFAs 亦可通过 GPCR (如 FFAR2/FFAR3 等)触发下游信号，重塑 T 细胞代谢与分化倾向。更具可证伪性的证据来自 HDAC 抑制轴：丁酸/丙酸可抑制以 HDAC1/HDAC2/HDAC3 为代表的组蛋白去乙酰化酶活性，导致 Foxp3 基因座关键调控区乙酰化水平上升，从而提高 Foxp3 转录并促进外周 Treg 生成(图 2)。

## 4.5. 黏膜屏障与多代谢物耦联：胆汁酸/吲哚类通路的补充解释

除 SCFAs 外，中药复方还可能通过耦联调控胆汁酸、吲哚类代谢物与黏膜屏障相关基因表达发挥作用。联合 16S 与代谢组学研究显示，乌头汤等复方干预 CIA 模型后，菌群结构(如 Bacteroides、Prevotella、Akkermansia 等)与 SCFAs、胆汁酸及吲哚丙酸等代谢物谱发生协同变化，并与炎症及屏障功能改善相伴

随，提示复方更可能通过“多代谢物网络协同重塑”而非单一代谢轴驱动产生药效[36]。



SCFAs 通过 MCT 转运进入免疫细胞，驱动代谢重编程并影响 T 细胞分化与效应功能；SCFAs 抑制 HDAC 活性，提升 Foxp3 基因座组蛋白乙酰化水平，促进 Treg 分化与免疫耐受。

**Figure 2.** Schematic diagram illustrating the metabolic reprogramming mediated by SCFAs and the epigenetic regulatory mechanism of Foxp3

**图 2.** SCFAs 介导的代谢重编程与 Foxp3 表观遗传调控机制示意图

#### 4.6. 免疫细胞谱重塑：Th1/Th17 向 Th2/Treg 再平衡

基于“肠-关节轴”与黏膜免疫稳态理论，肠道微生态的可塑性可通过驱动 Th1/Th17-Th2/Treg 轴的再平衡，实现从黏膜免疫到系统炎症的上游调控，为 RA 的免疫重塑提供可验证的机制入口。在长期给药研究中，芍药总苷可引起 CIA 大鼠肠道菌群动态改变，并在免疫效应层面观察到 Th1/Th17 相关炎症表型下降、Th2/Treg 方向上调的趋势，从而为“菌群改善-T 细胞谱再平衡-关节炎缓解”的因果链提供了可重复的方向性证据[32]。除“SCFAs-HDAC-Treg”轴外，色氨酸代谢物与芳香烃受体(AhR)的互作，是近年来黏膜免疫研究中可直接对接“菌群代谢-免疫细胞谱”的另一条高信息密度通路：部分肠道共

生菌可将色氨酸代谢为吲哚类衍生物(如 indole-3-aldehyde 等), 这些代谢物可作为 AhR 配体激活黏膜免疫相关细胞的 AhR 信号, 诱导 IL-22 等黏膜保护型因子并促进屏障修复, 从而在“降低抗原负荷/内毒素入血”的上游层面, 间接推动系统炎症降幅与免疫耐受恢复。

#### 4.7. 组织与骨代谢相关靶点：紧密连接与骨重塑基因网络

基于“肠屏障 - 骨稳态轴(gut-bone axis)”理论, 当归多糖研究进一步把“微生态干预”延伸至屏障与骨代谢耦联层面, 研究显示, 其可通过改变菌群组成, 调控肠道紧密连接相关基因(如 Cldn5)表达, 并影响骨形成/骨吸收相关基因(如 Slit3、rgs18)表达, 从而为“肠屏障 - 骨稳态”耦联提供了分子层面的可追踪线索[33]。

### 5. 挑战与展望

现有中医药 - 肠道微生态 - RA 研究虽快速积累, 但其证据链仍面临多层次不确定性, 需要在“模型外推性、方法学标准化与个体化医学冲突”三个维度进行更审慎的评估。动物模型(如 CIA)为机制探索提供了可控平台, 但其免疫诱导路径、肠道生态基线与人类 RA 存在天然差异: 一方面, 啮齿类菌群组成、胆汁酸谱与短链脂肪酸(SCFAs)稳态受饲料与屏障发育强烈影响, 导致“同一干预→不同菌群背景→不同免疫终点”的结果漂移; 另一方面, 模型多为急性/亚急性诱导炎症, 与人类 RA 长期慢性、黏膜免疫参与、治疗史复杂的真实病程并不等价, 因此从“改善关节炎表型”推断“可指导人群用药”仍需跨物种验证与队列数据支撑[37]-[39]。

菌群研究的技术路线不统一显著削弱可重复性。16S rRNA 测序更适合群落结构的快速筛查, 但在物种分辨率、功能基因解析以及非细菌微生物覆盖方面存在局限; 宏基因组(shotgun metagenomics)可获得更高分辨率并推断功能通路, 但成本更高且对样本处理、批次效应控制与生信参数更敏感[39] [40]。不同研究在 DNA 提取方法、扩增区段、测序平台、数据处理流程、以及抗生素暴露、饮食结构、合并用药(尤其 DMARDs/糖皮质激素)等混杂因素控制上的差异, 会导致同一“菌 - 病关联”在不同队列中表现不一致, 从而限制“共识菌群标志物”的形成与临床外推价值[39] [41]。已有 RA 宏基因组研究亦提示, 相较传统 16S 扩增子方法, shotgun 策略更能捕捉与疾病相关的功能变化与分层信号, 这意味着未来中医药微生态研究的关键不在于“测到哪些菌”, 而在于“是否能稳定复现并指向一致的代谢 - 免疫通路” [38] [42]。

中医药“辨证论治”的个体化逻辑, 与现代微生态研究追求的标准化、可量化分析存在结构性张力: 辨证强调症状谱、体质与病机动态, 而微生态研究常以统一采样时间点、统一指标与统计检验为主, 难以直接容纳“同病异治/异病同治”的真实临床策略。若不对证型、治疗阶段(初治/稳定/复燃)、以及合并用药进行分层, 菌群差异可能被“证型异质性”与“药物暴露史”稀释, 进而造成机制解释偏差[3] [10] [42]。未来更可行的路径是: 以证型分层为框架, 将菌群 - 代谢物 - 宿主免疫读出纳入同一统计模型, 形成“辨证分层的微生态机制图谱”, 从而在尊重中医个体化的前提下获得可复验的现代证据链。

### 基金项目

四川谢氏正骨流派经典方“谢氏湿痹合剂”的院内制剂开发研究及其临床疗效评价(2024ZDZY16)。

### 参考文献

- [1] Figus, F.A., Piga, M., Azzolin, I., McConnell, R. and Iagnocco, A. (2021) Rheumatoid Arthritis: Extra-Articular Manifestations and Comorbidities. *Autoimmunity Reviews*, **20**, Article ID: 102776. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102776>

- [2] Di Matteo, A., Bathon, J.M. and Emery, P. (2023) Rheumatoid Arthritis. *The Lancet*, **402**, 2019-2033. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01525-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01525-8)
- [3] Zhang, X., Zhang, D., Jia, H., Feng, Q., Wang, D., Liang, D., *et al.* (2015) The Oral and Gut Microbiomes Are Perturbed in Rheumatoid Arthritis and Partly Normalized after Treatment. *Nature Medicine*, **21**, 895-905. <https://doi.org/10.1038/nm.3914>
- [4] Xu, X., Wang, M., Wang, Z., Chen, Q., Chen, X., Xu, Y., *et al.* (2022) The Bridge of the Gut-Joint Axis: Gut Microbial Metabolites in Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 1007610. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1007610>
- [5] Winthrop, K.L. (2017) Erratum: The Emerging Safety Profile of JAK Inhibitors in Rheumatic Disease. *Nature Reviews Rheumatology*, **13**, Article No. 320. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.51>
- [6] Hsieh, P., Wu, O., Geue, C., McIntosh, E., McInnes, I.B. and Siebert, S. (2020) Economic Burden of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of Literature in Biologic Era. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **79**, 771-777. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216243>
- [7] Wang, Y., Chen, S., Du, K., Liang, C., Wang, S., Owusu Boadi, E., *et al.* (2021) Traditional Herbal Medicine: Therapeutic Potential in Rheumatoid Arthritis. *Journal of Ethnopharmacology*, **279**, Article ID: 114368. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114368>
- [8] Wang, Q., Zhang, S., Chang, M., Qiao, J., Wang, C., Li, X., *et al.* (2022) Characteristics of the Gut Microbiome and Its Relationship with Peripheral CD4+ T Cell Subpopulations and Cytokines in Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in Microbiology*, **13**, Article ID: 799602. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.799602>
- [9] Abdollahi-Roodsaz, S., Joosten, L.A.B., Koenders, M.I., Devesa, I., Roelofs, M.F., Radstake, T.R.D.J., *et al.* (2008) Stimulation of TLR2 and TLR4 Differentially Skews the Balance of T Cells in a Mouse Model of Arthritis. *Journal of Clinical Investigation*, **118**, 205-216. <https://doi.org/10.1172/jci32639>
- [10] Maeda, Y., Kurakawa, T., Umemoto, E., Motooka, D., Ito, Y., Gotoh, K., *et al.* (2016) Dysbiosis Contributes to Arthritis Development via Activation of Autoreactive T Cells in the Intestine. *Arthritis & Rheumatology*, **68**, 2646-2661. <https://doi.org/10.1002/art.39783>
- [11] Zhao, T., Wei, Y., Zhu, Y., Xie, Z., Hai, Q., Li, Z., *et al.* (2022) Gut Microbiota and Rheumatoid Arthritis: From Pathogenesis to Novel Therapeutic Opportunities. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 1007165. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1007165>
- [12] Majumdar, A., Siva Venkatesh, I.P. and Basu, A. (2023) Short-Chain Fatty Acids in the Microbiota-gut-brain Axis: Role in Neurodegenerative Disorders and Viral Infections. *ACS Chemical Neuroscience*, **14**, 1045-1062. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.2c00803>
- [13] Park, J., Kim, M., Kang, S.G., Jannasch, A.H., Cooper, B., Patterson, J., *et al.* (2015) Short-Chain Fatty Acids Induce Both Effector and Regulatory T Cells by Suppression of Histone Deacetylases and Regulation of the mTOR-S6K Pathway. *Mucosal Immunology*, **8**, 80-93. <https://doi.org/10.1038/mi.2014.44>
- [14] Lin, Y., Anzaghe, M. and Schülke, S. (2020) Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*, **9**, Article No. 880. <https://doi.org/10.3390/cells9040880>
- [15] Xu, Q., Bauer, R., Hendry, B.M., Fan, T., Zhao, Z., Duez, P., *et al.* (2013) The Quest for Modernisation of Traditional Chinese Medicine. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **13**, Article No. 132. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-132>
- [16] Liu, W., Zhang, Y., Zhu, W., Ma, C., Ruan, J., Long, H., *et al.* (2018) Sinomenine Inhibits the Progression of Rheumatoid Arthritis by Regulating the Secretion of Inflammatory Cytokines and Monocyte/Macrophage Subsets. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article No. 2228. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02228>
- [17] Shan, J., Peng, L., Qian, W., Xie, T., Kang, A., Gao, B., *et al.* (2018) Integrated Serum and Fecal Metabolomics Study of Collagen-Induced Arthritis Rats and the Therapeutic Effects of the Zushima Tablet. *Frontiers in Pharmacology*, **9**, Article No. 891. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00891>
- [18] Mei, L., Yang, Z., Zhang, X., Liu, Z., Wang, M., Wu, X., *et al.* (2021) Sustained Drug Treatment Alters the Gut Microbiota in Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 704089. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.704089>
- [19] Lv, Q., Zhang, W., Shi, Q., Zheng, W., Li, X., Chen, H., *et al.* (2015) Comparison of *Tripterygium wilfordii* Hook F with Methotrexate in the Treatment of Active Rheumatoid Arthritis (TRIFRA): A Randomised, Controlled Clinical Trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **74**, 1078-1086. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204807>
- [20] Feng, W., Liu, J., Cheng, H. and Peng, C. (2021) Integration of Gut Microbiota and Metabolomics for Chinese Medicine Research: Opportunities and Challenges. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **28**, 1032-1039. <https://doi.org/10.1007/s11655-021-3305-x>
- [21] Zhang, M., Peng, C. and Li, X. (2015) *In Vivo* and *In Vitro* Metabolites from the Main Diester and Monoester Diterpenoid

- Alkaloids in a Traditional Chinese Herb, the Aconitum Species. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2015**, Article ID: 252434. <https://doi.org/10.1155/2015/252434>
- [22] Che, Q., Luo, T., Shi, J., He, Y. and Xu, D. (2022) Mechanisms by Which Traditional Chinese Medicines Influence the Intestinal Flora and Intestinal Barrier. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **12**, Article ID: 863779. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.863779>
- [23] Yue, M., Tao, Y., Fang, Y., Lian, X., Zhang, Q., Xia, Y., *et al.* (2019) The Gut Microbiota Modulator Berberine Ameliorates Collagen-Induced Arthritis in Rats by Facilitating the Generation of Butyrate and Adjusting the Intestinal Hypoxia and Nitrate Supply. *The FASEB Journal*, **33**, 12311-12323. <https://doi.org/10.1096/fj.201900425r>
- [24] Arpaia, N., Campbell, C., Fan, X., Dikiy, S., van der Veeken, J., deRoos, P., *et al.* (2013) Metabolites Produced by Commensal Bacteria Promote Peripheral Regulatory T-Cell Generation. *Nature*, **504**, 451-455. <https://doi.org/10.1038/nature12726>
- [25] Jiang, Z., Zeng, S., Huang, T., Lin, Y., Wang, F., Gao, X., *et al.* (2023) Sinomenine Ameliorates Rheumatoid Arthritis by Modulating Tryptophan Metabolism and Activating Aryl Hydrocarbon Receptor via Gut Microbiota Regulation. *Science Bulletin*, **68**, 1540-1555. <https://doi.org/10.1016/j.scib.2023.06.027>
- [26] Liu, Y., Liu, L., Luo, J. and Peng, X. (2023) Metabolites from Specific Intestinal Bacteria *In Vivo* Fermenting *Lycium barbarum* Polysaccharide Improve Collagenous Arthritis in Rats. *International Journal of Biological Macromolecules*, **226**, 1455-1467. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.11.257>
- [27] Chan, T.Y.K. (2009) Aconite Poisoning. *Clinical Toxicology*, **47**, 279-285. <https://doi.org/10.1080/15563650902904407>
- [28] Peng, A.H., Chen, Y.J., Gu, J.X., *et al.* (2025) Research Advance on the Role of Gut Microbiota and Its Metabolites in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Acta Physiologica Sinica*, **77**, 587-601.
- [29] Furusawa, Y., Obata, Y., Fukuda, S., Endo, T.A., Nakato, G., Takahashi, D., *et al.* (2013) Commensal Microbe-Derived Butyrate Induces the Differentiation of Colonic Regulatory T Cells. *Nature*, **504**, 446-450. <https://doi.org/10.1038/nature12721>
- [30] Zelante, T., Iannitti, R.G., Cunha, C., De Luca, A., Giovannini, G., Pieraccini, G., *et al.* (2013) Tryptophan Catabolites from Microbiota Engage Aryl Hydrocarbon Receptor and Balance Mucosal Reactivity via Interleukin-22. *Immunity*, **39**, 372-385. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.08.003>
- [31] Pang, J., Ma, S., Xu, X., Zhang, B. and Cai, Q. (2021) Effects of Rhizome of *Atractylodes koreana* (Nakai) Kitam on Intestinal Flora and Metabolites in Rats with Rheumatoid Arthritis. *Journal of Ethnopharmacology*, **281**, Article ID: 114026. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114026>
- [32] Peng, J., Lu, X., Xie, K., Xu, Y., He, R., Guo, L., *et al.* (2019) Dynamic Alterations in the Gut Microbiota of Collagen-Induced Arthritis Rats Following the Prolonged Administration of Total Glucosides of Paeony. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **9**, Article No. 204. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00204>
- [33] Hu, Q., Wu, C., Yu, J., Luo, J. and Peng, X. (2022) *Angelica sinensis* Polysaccharide Improves Rheumatoid Arthritis by Modifying the Expression of Intestinal Cldn5, Slit3 and Rgs18 through Gut Microbiota. *International Journal of Biological Macromolecules*, **209**, 153-161. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.03.090>
- [34] Zhou, Y., Zhao, L., Chen, H., Zhang, Y., Wang, D., Huang, L., *et al.* (2018) Comparison of the Impact of *Tripterygium wilfordii* Hook F and Methotrexate Treatment on Radiological Progression in Active Rheumatoid Arthritis: 2-Year Follow up of a Randomized, Non-Blinded, Controlled Study. *Arthritis Research & Therapy*, **20**, Article No. 70. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1563-6>
- [35] Lai, W., Wang, C., Lai, R., Peng, X. and Luo, J. (2022) *Lycium barbarum* Polysaccharide Modulates Gut Microbiota to Alleviate Rheumatoid Arthritis in a Rat Model. *NPJ Science of Food*, **6**, Article No. 34. <https://doi.org/10.1038/s41538-022-00149-z>
- [36] Cheng, X., Pi, Z., Zheng, Z., Liu, S., Song, F. and Liu, Z. (2022) Combined 16S rRNA Gene Sequencing and Metabolomics to Investigate the Protective Effects of Wu-Tou Decoction on Rheumatoid Arthritis in Rats. *Journal of Chromatography B*, **1199**, Article ID: 123249. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2022.123249>
- [37] Carmody, R.N., Gerber, G.K., Luevano, J.M., Gatti, D.M., Somes, L., Svenson, K.L., *et al.* (2015) Diet Dominates Host Genotype in Shaping the Murine Gut Microbiota. *Cell Host & Microbe*, **17**, 72-84. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.11.010>
- [38] Shaffer, J.P., Carpenter, C.S., Martino, C., Salido, R.A., Minich, J.J., Bryant, M., *et al.* (2022) A Comparison of Six DNA Extraction Protocols for 16S, ITS and Shotgun Metagenomic Sequencing of Microbial Communities. *BioTechniques*, **73**, 34-46. <https://doi.org/10.2144/btn-2022-0032>
- [39] McLaren, M.R., Willis, A.D. and Callahan, B.J. (2019) Consistent and Correctable Bias in Metagenomic Sequencing Experiments. *eLife*, **8**, e46923. <https://doi.org/10.7554/elife.46923>
- [40] Knight, R., Vrbanac, A., Taylor, B.C., Aksenov, A., Callewaert, C., Debelius, J., *et al.* (2018) Best Practices for Analysing Microbiomes. *Nature Reviews Microbiology*, **16**, 410-422. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0029-9>

- [41] Quince, C., Walker, A.W., Simpson, J.T., Loman, N.J. and Segata, N. (2017) Shotgun Metagenomics, from Sampling to Analysis. *Nature Biotechnology*, **35**, 833-844. <https://doi.org/10.1038/nbt.3935>
- [42] Scher, J.U., Sczesnak, A., Longman, R.S., Segata, N., Ubeda, C., Bielski, C., *et al.* (2013) Expansion of Intestinal *Prevotella copri* Correlates with Enhanced Susceptibility to Arthritis. *eLife*, **2**, e01202. <https://doi.org/10.7554/elife.01202>