Research
Traditional Chinese Medicine—Review

传统中医药治疗类风湿性关节炎——从经验医学到循证医学

潘胡丹^{a, #}, 肖瑶^{a, #}, 王婉莹^a, 任汝通^a, 梁丽娴^{a, b, c, *}, 刘良^{a, *}^a State Key Laboratory of Quality Research in Chinese Medicine, Macau Institute for Applied Research in Medicine and Health, Macau University of Science and Technology, Macau, China^b State Key Laboratory of Respiratory Disease, Guangzhou Institute of Respiratory Health, The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China^c Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Affiliated Taihe Hospital of Hubei University of Medicine, Hubei 442000, China

ARTICLE INFO

Article history:

Received 5 July 2018

Revised 10 September 2018

Accepted 5 January 2019

Available online 22 August 2019

关键词

中医

类风湿性关节炎

循证医学

发展前景

摘要

类风湿性关节炎（类风关，RA）是一种常见的自身免疫病，病因不明。现有临床常用药物疗效有限，临床缓解率低。在中国，传统中医药（TCM）常用于治疗类风湿性关节炎。中医多以中医辨证理论为指导，结合自身经验进行诊治，但这限制了中医药在世界范围内的广泛应用。现代中医药的发展，源于传统，高于传统，从中医药这一宝库中发现了许多治疗复杂疾病的创新药物。如应用青蒿素治疗疟疾，采用中药三氧化二砷（As₂O₃）联合疗法治疗急性早幼粒细胞白血病（APL）等，这些都体现了中医的巨大应用价值。在类风湿性关节炎的治疗中，研究者亦研发了许多有效的中药复方、提取物、有效成分及中药单一化合物产品，应用于临床。从中药复方或中药生物活性成分中提取的中成药（CPM），如正清风痛宁（ZQFTN）缓释片、雷公藤多苷片和白芍总苷胶囊（TGP），被纳入中国医疗保险药品目录，疗效与西药相近，且副作用较小。随着中医研究的发展，特别是在跨学科技术的应用中，中医治疗类风关的科学基础和特点逐渐显现，质量也日益提高。但是，因缺乏足够的临床和实验室数据，无法在质量、安全性和有效性评估上与国际接轨，限制了其在全球范围推广应用。因此，利用分析化学、分子生物学等前沿技术进行中医药的深入研究，并开展随机临床试验（RCT）和个性化实效性随机对照试验（PPRCT），对推动中医药从经验实践向循证治疗发展意义重大，亦是促进中医药现代化发展和全球化推广的重要策略。

© 2019 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. 引言

类风湿性关节炎（类风关，RA）是一种临床常见的复杂性疾病，治疗困难，现有药物的治疗效果有限，给家庭和社会造成了很大的负担[1–3]。类风关的全球患病率约为0.5%~1%[4,5]，女性的患病率是男性的2~3倍[6,7]，其发病机制复杂，至今不明，可侵及多个组织、

器官、系统，引发全身系统性自身免疫症状[1,2,8,9]。另外，类风关复发率高，患者常需要长期甚至终生服药。早期诊断和治疗是预防疾病恶化的关键，但高效低毒，且适用于早期治疗的药物尚缺乏[10]。

改善风湿病情药物（DMARD）是治疗类风关的一线药物，已被证实可以阻断疾病恶化、预防骨侵蚀[11]。但该药物可能会引起严重的副作用，研究表明近三分之

* Corresponding author.

E-mail address: lhleung@must.edu.mo (E.L.-H. Leung), lliu@must.edu.mo (L. Liu).

These authors contributed equally.

一患者因不耐受药物副作用而停止治疗[12,13]。且在接受改善风湿病情药物治疗的2000万类风关患者中,有700万人未能达到临床缓解[14]。近些年来,生物制剂的发现为类风关患者治疗带来了新的突破[11,15],但遗憾的是,中国只有不到10%的类风关患者可负担得起生物制剂的昂贵费用[16,17],且并非所有使用生物制剂患者的病情均可缓解[18]。此外,与使用甲氨蝶呤(MTX; 30.9%)治疗的患者相比,使用肿瘤坏死因子(TNF)拮抗剂的患者(40.1%)出现机会性感染的风险更大,患浸润性黑色素瘤的风险亦增加了50%[20]。这些情况均一定程度上限制了生物制剂的广泛应用,尤其对合并乙肝、丙肝、结核病(TB)、恶性肿瘤、出现严重感染和怀孕的类风关患者,使用生物制剂治疗会很大程度上增加毒性反应风险。因此,对于从事风湿免疫相关临床和基础研究的研究人员来说,当务之急是找到更安全、经济有效的抗风湿药物,而中药为创新抗关节炎药物发现提供很多新的思路。

在中国和其他亚洲国家,中医治疗疑难性疾病越来越受欢迎,约有75%的中国人和华裔会选择中医药及其他辅助治疗手段治疗关节炎及肌肉骨骼疾病[21],但在西方国家,这一比例仍然较低。过去的几十年中,中国进行了多项高质量临床研究,推动中医药从经验医学向循证医学进行转变。这极大地提高了中医药在世界范围内认可度和声誉。例如,屠呦呦教授因发现青蒿素可用于治疗疟疾而获得了2015年诺贝尔生理学或医学奖[22,23];陈竺教授因提出使用全反式维甲酸(ATRA)和中医三氧化二砷(As_2O_3)组合疗法进行新型靶向治疗,相关成果获得了2018年的舍贝里奖和2016年的欧尼斯特·博特勒奖,在该疗法作用下,急性早幼粒细胞白血病(APL)从一种高度致命的疾病变成了第一种可治愈的白血病[24,25]。以上成果表明通过整合多组学前沿的跨学科技术研究中医药意义重大,促进了中医科学依据和医学价值的发现,亦提升了西方国家对中医药的认可。

目前,许多中医药的策略和方法被用于类风关的治疗,表现出良好的临床疗效。采用传统中药复方对患者进行因人、因时、因地的个体化治疗,可显著缓解对多种改善风湿病情药物耐受的难治性类风关患者的症状。随着中医药研究领域中组学技术和生物信息学的发展,越来越多的中草药的组成和作用机制有了明确的科学含义,使西方科学家能更好地理解并接受中医[26]。尤为重要,从中草药中提取的许多化合物在体内外均被

证实具有抗炎和抗关节炎的作用,且表现出与已上市的化学药品不同的作用靶点。例如,正清风痛宁(ZQFTN)是临床常见的中成药,含有来自药用植物青风藤(*Caulis Sinomenii*)中提取的活性单体化学物青藤碱(SIN),其临床疗效好,毒性低,已于20年前获得中国国家食品药品监督管理局的批准[2013年更名并改组为中国食品药品监督管理局(CFDA),2018年更名并重组为国家市场监管总局下的国家药品监督管理局],作为类风关的治疗药物,并纳入中国国家医保目录和基本药物目录双目录[21]。此外,从雷公藤(*Tripterygium wilfordii*)提取制成的雷公藤多甙片,在随机对照临床试验中表现出与MTX相近的抗关节炎疗效,与MTX联合使用后疗效增强[27,28]。相信随着对中医药的药效成分和作用机制认知的不断深入,其在国内外的应用前景将越来越广阔。在这篇综述中,我们关注了目前中医药研究的进展并展望了在不久的将来可能取得的突破,以促进中医药抗关节炎疗法的全球化。

2. 基于中医辨证理论治疗类风湿性关节炎

2.1. 源于传统实践

类风关的辨证论治很早就在中国古代医学文献中有记载。在最早的中医经典著作《黄帝内经》中,类风关被归为“痹症”[29],由风、寒和湿三大邪气杂至而致病,因此风、寒和湿是导致类风湿发病的重要因素[26]。根据不同的致病因素,类风关进一步分为[30]:“行痹”,过度受风导致受累关节的活动能力和形状发生变化;“痛痹”,固定关节严重疼痛,身体受凉时症状会加重;以及“着痹”,过度潮湿而引起的关节炎综合征[31]。此外,在类风关疾病的不同阶段,其致病因素亦有所差别[32]。如在痹症后期,痰和瘀等这些病理产物会阻塞经脉、肌肉和关节,阻碍病情恢复或增加疾病复发率[33,34]。在这种情况下,应在处方中加入具有化痰祛瘀功能的中药,以提高疗效。因此,根据患者表现出的不同中医症状,采用不同治疗策略来辨证论治治疗类风关,是中医的一大特色。

基于传统辨证论治理论组成中药复方治疗疾病,已有1900多年历史。《神农本草经》是最早的中药学著作,记录了用乌头治疗受寒湿后膝关节疼痛或行走困难的案例,如“痛痹”。东汉的张仲景发明了乌头汤(WTD)和桂枝芍药知母汤(GSZMD)等治疗关节疼痛的方药[35,36]。临床研究证实,乌头汤对寒湿痹阻型关节炎具

有与MTX类似的疗效[37]。此外，与西药的单一疗法相比，乌头汤与MTX或来氟米特（LEF）的组合疗法可获得更好的临床效果[38–40]。桂枝芍药知母汤治疗类风湿关节炎的疗效与传统改善风湿病情药物相当或更优，且不良反应更少。根据对13项随机临床试验的系统评价和综合分析，桂枝芍药知母汤比常规西药方案更有效，而且有且仅有两项研究报道了与桂芍知母汤类药物相关的不良事件[41]。这些结果体现了中医经典药方在治疗类风湿性关节炎方面的价值。

其他中药复方，包括孙思邈提出的独活寄生汤（DHJSD）和张元素的当归拈痛汤（DGNTD），目前都已列入中国医保药品目录[42]。独活寄生汤可以增强患者的健康，减轻关节炎症状[43]；而当归拈痛汤则适用于治疗由湿热引起的痹症以及严重的多关节肿胀[44]。由此可见，古代中医将特定中医症状/证型与相应的有效方剂关联应用是很有意义的，且其疗效亦在几百年或几千年的临床实践中被反复证实。尽管中医理论和复方组方原则很难用当代科学术语来解释，或者在某种程度上缺乏科学数据支持，但从实践中得到的中医经验已经为我们提供了宝贵的理论依据，特别是对于临床难治性类风关患者，从临床实践中发现创新抗风湿药物意义重大。

2.2. 整合传统经验与现代技术

目前，中医对类风关的辨证治疗尚未统一，古代中医典籍和文献中有关类风关辨证分型方法的描述或记载也很有限。这种情况给标准化诊断、治疗类风关带来了挑战。迫切需要运用现代技术来阐明中医治疗的原理[45,46]。通常，中药复方由多味中药按照君臣佐使的原则配伍而成[47]。我们发现在中药复方中含有多种化学活性成分会触发多个分子靶点，对类风关患者产生协同治疗作用。而应用新技术和方法除了可用于评价治疗价值，更重要的是，可用于进一步完善复方组成，以更科学的方式提高疗效同时减少药物不良反应。典型例子是目前临床上公认的中药复方——雄黄青黛丹参方（RIF），雄黄青黛丹参方已被证明对急性早幼粒细胞白血病治疗有效，并在分子、细胞和机体水平上确定了药物的协同作用发生的机制[48]，四硫化四砷被确定为雄黄青黛丹参方配方的主要有效成分，丹参酮和蒽玉红为佐剂。该研究例子的成功，为研究者利用多种前沿技术开展中医复方抗关节炎的基础和临床研究提供了很好的思路。乌头汤是治疗痛痹最有效的复方之一，包含乌头（*Aconiti*

Radix, Ac）、麻黄（*Ephedrae Herba, Ep*）、白芍（*Paeoniae Radix Alba, Pa*）、黄芪（*Astragali Radix, As*）和甘草（*Glycyrrhizae Radix, Gl*）五味中药。其中，君药为乌头，研究表明去除这味药后的组方较乌头汤有效性明显降低[37]。但乌头有毒，若使用不当，会引起严重不良反应，诱发严重心律失常和神经毒性反应[49]。因此，在乌头汤中，麻黄和黄芪作为“臣药”，增强Ac的抗关节炎效果，而白芍和甘草分别用作“佐药”和“使药”，可降低“君药”的副作用。此外，乌头汤药方中建议用蜂蜜煎煮1~2 h，进一步降低乌头中乌头生物碱的毒性[50–54]。通过此五味药的配伍，使该方在治疗难治性类风湿性关节炎方面产生了协同作用（图1）。临床中医生亦常在遵循乌头汤的组方原则基础上，进一步加减组方。我们以前的研究提出，关节康（GJK）是乌头汤的改良方，其对实验性关节炎大鼠的骨损伤具有显著的保护作用，疗效与MTX相当，但副作用少于MTX和乌头汤[55]。

在采用中药复方治疗疾病的过程中，中医生多通过对类风关患者进行辨证后开方，但辨证论治是相对主观的，主要取决于医生的经验[56]。医生需根据疾病不同阶段的特点，对患者进行准确辨证分型，并个体化组方治疗，以取得理想的治疗效果[57,58]。为提高辨证分型的准确性，目前已有文献着眼于寻找类风关辨证分型的血清生物标志物。一项纳入10篇文章包括77位健康志愿者及1150位寒证、热证和气血亏虚证的类风关患者的研究表明，证型分型与血清中某些特定生物标志物相关[59]。不同中医证型的患者，其体内生物分子、蛋白质和基因的表达是不同的，提示这些生物标记物具有进一步研发为类风关患者早期发现和精确辨证分型的潜力[59]，有助于在生物学层面对类风关患者进行分类，帮助医生（尤其是年轻医生和西医生）选择最佳的治疗方案。总而言之，将传统中医治疗手段和现代技术相整合治疗类风关，有助于提高中医辨证分型的科学化和中医药应用的全球化。

3. 类风关治疗的中医药临床研究进展

3.1. 源自中药复方的主要中成药

用于类风关的常见中药复方主要有以下几类：中医经典复方、中医名家对经典方的加减方、名家经验方，其中有一些复方已通过CFDA批准，研发为临床治疗类风关的中成药。这些中成药适应症明确，临床有效，对

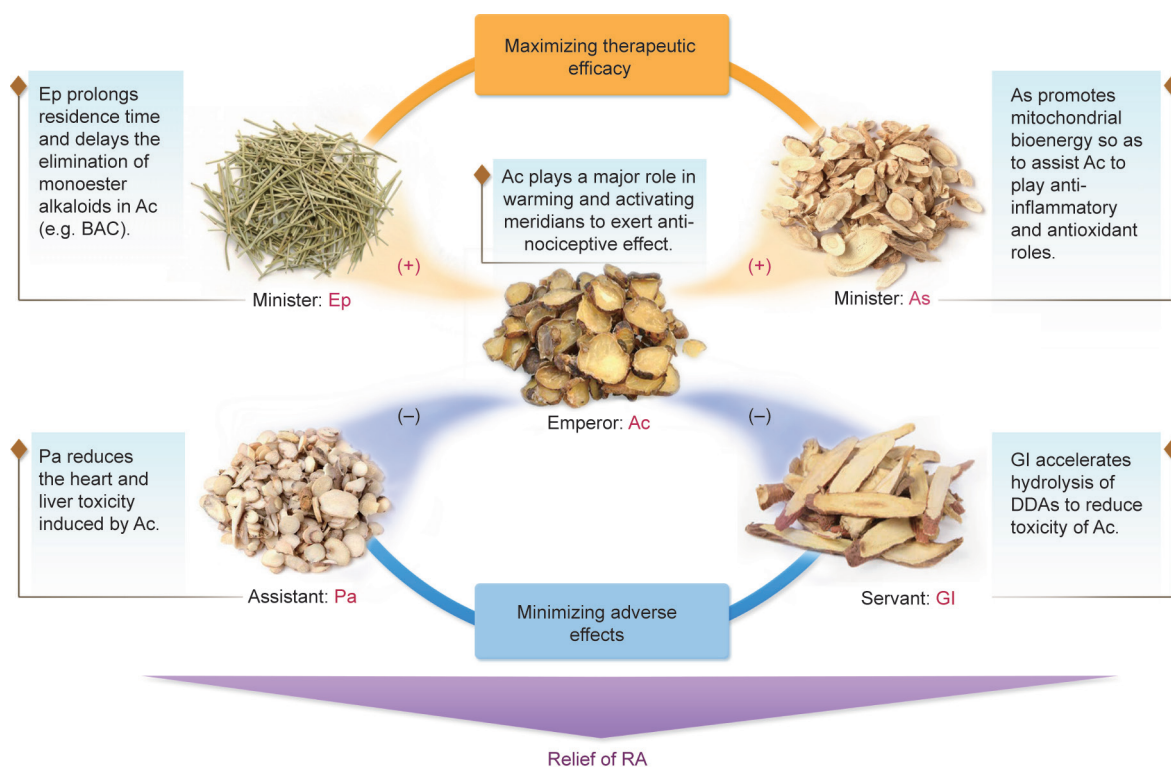


图1. 乌头汤组方原则。Ac: 乌头 (君药), 其他中药辅助君药进行增效减毒。BAC: 苯甲酰乌头原碱; DDA: 二酯-二萜生物碱。

中医生和西医生均适用, 且某些中成药在药典即有出售, 易于购买, 便于类风湿患者自行服用。然而, 目前仍缺乏中药复方中成药最优化临床选择用药方案, 尤其对患者来说, 尚缺乏自行选择个体化抗关节中成药的相关用药指南。此外, 未经中医培训的西医生, 难以根据经验准确运用中医辨证选用中成药。另一方面, 临床常用的中成药目前尚无大样本临床试验数据证实其有效性和临床疗效, 特别是基于随机临床试验和个性化实效性随机对照试验的结果。近年来, 越来越多临床试验在中国开展。根据2017年的中国国家医保药品目录, 数十种中成药如痹祺胶囊、昆仙胶囊、益肾蠲痹丸、尪痹片、通痹胶囊、寒湿痹片、湿热痹片等被用于治疗类风湿性关节炎, 且疗效良好 (表1) [42,60-67]。此外, 痹祺胶囊与MTX联合用药疗效优于痹祺胶囊或MTX单用, 且痹祺胶囊能降低MTX的副作用[60], 通过联用达到了增效减毒的目的。对于非活动期类风湿患者, 2013年类风湿中国专家共识推荐使用益肾蠲痹丸和尪痹片[42]。多个临床随机试验表明, 益肾蠲痹丸可明显改善早期、老年性类风湿患者的临床指标及骨侵蚀 [68,69]。尪痹片与MTX联用可在较短时间内缓解类风湿患者症状, 且疗效优于MTX和LEF的联用[70]。对于寒湿型的类风湿人群, 可选择的中成药有通痹胶囊和寒湿痹片。其中,

通痹胶囊与MTX联用治疗年龄相关性类风湿患者, 疗效优于MTX单用且副作用更少[62]。而寒湿痹片疗效确切, 具有胃肠道安全性等优点, 适合长期治疗[63,64]。对于湿热型的类风湿人群, 可选择的中成药有痹肿消、湿热痹片和热痹康胶囊。

3.2 中药单体 / 有效成分的主要中成药

在临床常见的用于治疗类风湿性关节炎的中成药中, 以中药单体或有效成分为主要成分的中成药应用最广, 其药效佳, 常与西药联合使用, 产生协同治疗效果。通过采用天然药物化学中的分析方法, 已鉴定出了许多具有抗炎作用的单体或活性成分, 如雷公藤多苷[71]、青藤碱 (SIN) [72]、芍药苷[73]、青蒿琥酯[74]、黄芩素[75]、毛蕊异黄酮苷[76]、甘草查尔酮A [77]、二氢杨梅素 (DMY) [78]、地榆素H-6 [79]、姜黄素[80]、白芍总苷[81]和东北土当归 (*Aralia continentalis*) 的乙醇提取物[82]等。这些制剂中, 雷公藤多甙片、正清风痛宁片和白芍总苷 (TGP) 胶囊在中国已被广泛使用, 疗效显著 (表2) [83-85]。这为类风湿患者提供了更多的药物选择, 尤其是不能耐受西药副作用或西药疗效不佳的患者提供了新的治疗机会。

雷公藤多甙是从卫矛科植物雷公藤 (TwHF) 中提

表1 常用治疗类风湿经典方剂和现代复方中成药

Name	Source	Composition of herbal formula	Post-market drug	Listed in the 2017 National Health Insurance Directory of China	Applicable populations of patients with RA	Evidence for recommendation	Ref.
BiQi Capsule	Tuo Hua	Dangshen (<i>Codonopsis Radix</i>), Baishao (Pa), Baizhu (<i>Atractylodis macrocephalae Rhizoma</i>), Danshen (<i>Salviae miltiorrhizae Radix</i>), Chuanxiong (<i>Chuanxiong Rhizoma</i>), Sanqi (<i>Notoginseng Radix et Rhizoma</i>), Maqianzi (<i>Strychni Semen</i>)	Yes	Yes	Patients with a qi deficiency and blood stasis syndrome	Meta-analysis; RCTs	[60]
KunXian Capsule	Results of the research team	Kunming Shanhaitang (<i>Tripterygium hypoglaucum Hutch</i>), Yinyanghuo (<i>Epimedii Folium</i>), Gouqizi (<i>Lycii Fructus</i>), Tusizi (<i>Cuscutae Semen</i>)	Yes	Yes	Patients with pulmonary fibrosis or in cold-dampness syndrome	Multi-center RCT	[61]
YiShenJuanBi Pill	Liangchun Zhu	Shudi (<i>Rehmanniae Radix Preparata</i>), Danggui (<i>Angelica sinensis Radix</i>), Yinyanghuo (<i>Epimedii Folium</i>), Luxiancao (<i>Pyrolae Herba</i>), Quanxie (<i>Scorpio</i>), Jiangcan (<i>Bombyx Batryticatus</i>), Wugong (<i>Scolopendra</i>), Fengfang (<i>Vespaes Nidus</i>), Dilong (<i>Pheretima</i>), Wushaoshe (<i>Zaocys</i>), etc.	Yes	Yes	Patients with inactive RA	RCT, listed in the expert consensus in China	[42]
WangBi Electuary	Shude Jiao	Shudi (<i>Rehmanniae Radix Preparata</i>), Fuzi (<i>Aconiti Lateralis Radix Preparata</i>), Duhuo (<i>Angelicae Pubescentis Radix</i>), Yinyanghuo (<i>Epimedii Folium</i>), Shaoyao (Pa), Guizhi (<i>Cinnamomi Ramulus</i>), Fangfeng (<i>Saposhnikovia Radix</i>), Zhimu (<i>Anemarrhenae Rhizoma</i>), Xuduan (<i>Dipsaci Radix</i>), Gusuibu (<i>Drynariae Rhizoma</i>), etc.	Yes	Yes	Patients with inactive RA	RCT, listed in the expert consensus in China	[42]
TongBi Capsule	Chennan Sun	Qinjiao (<i>Gentiana macrophylla Radix</i>), Xiangfu (<i>Cyperii Rhizoma</i>), Qianghuo (<i>Notopterygii Rhizome et Radix</i>), Duhuo (<i>Angelicae Pubescentis Radix</i>), Chuanwu (Ac), Jixueteng (<i>Spatholobi Caulis</i>), Luoshiteng (<i>Trachelospermi Caulis et Folium</i>), Sangjisheng (<i>Taxilli Herba</i>), Chuanniuxi (<i>Cyathulae Radix</i>), Danggui (<i>Angelica sinensis</i>), etc.	Yes	Yes	Patients with cold-dampness syndrome	RCT	[62]
HanShiBi Pill	Chinese Pharmacopoeia	Fuzi (<i>Aconiti Lateralis Radix Preparata</i>), Chuanwu (Ac), Huangqi (As), Guizhi (<i>Cinnamomi Ramulus</i>), Mahuang (<i>Ephedra Herba</i>), Baizhu (<i>Atractylodis macrocephalae Rhizoma</i>), Shaoyao (Pa), Mugua (<i>Chaenomeles Fructus</i>), Xixin (<i>Asari Radix et Rhizoma</i>), etc.	Yes	Yes	Patients with cold-dampness syndrome	RCT	[63, 64]
BiZhongXiao Decoction	Qinghua Liang	Baihua Sheshecao (<i>Oldenlandia diffusa willd. Roxb</i>), Danshen (<i>Salviae miltiorrhizae Radix</i>), Luoshiteng (<i>Trachelospermi Caulis et Folium</i>), Gusuibu (<i>Drynariae Rhizoma</i>), Yiyiren (<i>Coicis Semen</i>), etc.	Yes	No	Patients with heat-dampness	Clinical controlled trial	[65]
ShiReBi Pill	Results of the research team	Cangzhu (<i>Atractylodis Rhizoma</i>), Dilong (<i>Pheretima</i>), Rendongteng (<i>Lonicerae Japonicae Caulis</i>), Huangbo (<i>Phellodendri Chinensis Cortex</i>), Fangfeng (<i>Saposhnikovia Radix</i>), Yiyiren (<i>Coicis Semen</i>), Weilingxian (<i>Clematidis Radix et Rhizoma</i>), Chuanniuxi (<i>Cyathulae Radix</i>), Lianqiao (<i>Forsythiae Fructus</i>), Fangji (<i>Stephaniae Tetrandrae Radix</i>), etc.	Yes	Yes	Patients with heat-dampness syndrome	Clinical controlled trial	[66]
ReBiKang Capsule	Xuefeng Pang	Qinjiao (<i>Gentiana macrophylla Radix</i>), Guizhi (<i>Cinnamomi Ramulus</i>), Fangfeng (<i>Saposhnikovia Radix</i>), Chuanwu (Ac), Weilingxian (<i>Clematidis Radix et Rhizoma</i>), Dilong (<i>Pheretima</i>), Sangzhi (<i>Mori Ramulus</i>), Rendongteng (<i>Lonicerae Japonicae Caulis</i>), Qingfengteng (<i>Sinomenii Caulis</i>), Gegen (<i>Puerariae Lobatae Radix</i>), Huangbo (<i>Phellodendri Chinensis Cortex</i>), Cangzhu (<i>Atractylodis Rhizoma</i>), etc.	Yes	No	Patients with heat-dampness syndrome	Clinical controlled trial	[67]

取的有效成分，含多种二萜内酯、生物碱和三萜类成分及少量的糖苷成分。雷公藤多苷片的疗效和安全性已在一些多中心随机临床试验中得以验证。2015年，Lv等[86]进行了多中心、非盲的随机临床试验，发现在治疗活动期类风关患者控制疾病活动度方面，雷公藤多苷片单独使用疗效并不亚于MTX单用，且两者联合使用疗效优于MTX单用。这一发现引起了国际社会的广泛关注，并发表在《风湿病年鉴》上。研究者系统回顾分析了2016年以前单用雷公藤治疗类风关的数据，发现雷公藤与改善风湿病情药物相比，在ACR（美国风湿病学会）20和ACR 50方面优于改善风湿病情药物。但既往研究表明，雷公藤会对生殖系统产生不良影响，因此使用雷公藤治疗类风关时应关注患者，尤其是育龄期患者的生殖健康[83]。

本课题组从20世纪90年代开始，一直致力于中药青藤中的有效单体化合物——青藤碱的抗关节炎作用与机制研究[87]，并与中国湖南省正清制药集团合作，成功研发了青藤碱制剂系列产品——正清风痛宁。对11篇随机对照临床试验报告，共956例类风关患者，进行荟萃分析表明：正清风痛宁联合MTX较单用MTX疗效更佳，并且在控制药物不良反应方面更优[84]。中国各地临床医生在学术期刊发表114篇文章评价正清风痛宁治疗类风关的疗效，共5566例，有效率达85.2%。有趣的是，与非甾体抗炎药（NSAID）相比，几乎没有正清风痛宁服用后出现心血管副作用的临床报道，这表明正清风痛宁避免了环氧合酶（COX）-2抑制剂引致心血管副作用的风险[88]。

白芍总苷胶囊自1998年起被中国国家食品药品监督管理局批准为缓解类风关的口服药物。2017年，一篇针对8项随机临床试验共1209名活动性类风关患者的系统评价结果表明，白芍总苷与改善风湿病情药物联用可提

高类风关患者ACR 20/50/70，且不良反应较少，认为这是一种有效的改善风湿病情药物联合用药方案[85]。但与雷公藤多苷片和正清风痛宁相比，白芍总苷的疗效相对较弱，更适用于非活动期类风关患者。

采用雷公藤多苷片、正清风痛宁和白芍总苷胶囊增强改善风湿病情药物疗效并降低毒性，从而治疗类风关，这已在中国被广泛认可。联用MTX与中成药治疗，是早期类风关患者的合理选择。此外，正清风痛宁和白芍总苷适用于类风关病程发展过程中的各个阶段，且迄今为止少有副作用的报告。因此，我们强烈建议将这两种中成药作为治疗类风关可长期服用的基本药物。

4. 中医治疗类风湿性关节炎的特点及科学依据

4.1. 中药与化学药物治疗机制的差异

中草药中提取的天然化学成分，其特性可能与化学合成药物不同。中药复方中含有的多种活性成分，通过多种药物作用靶点和途径，或化合物之间的相互作用，对疾病发挥协同治疗作用。因此，我们希望研究者能够从天然产物中分离出生物活性化合物、有效成分或复合物，将其进一步发展成可以治疗人类疾病的天然药物产品。这一策略已经在化学合成药物的新药研发及制药工业过程中得以证实。非甾体类抗炎药物的酸性的基团附着在芳香族官能团上[89]，主要分子靶点是环氧化酶（COX）。COX在细胞膜上，可诱导花生四烯酸（AA）形成促炎性细胞因子前列腺素[90]。因此，该类药物可有效抑制前列腺素E2（PGE2）的合成，明显减轻炎症和缓解疼痛。但是，在抑制炎症介质PGE2的同时，这类药物同时降低前列环素（PGI）活性，破坏PGI和血栓素（TX）之间的平衡，从而导致心血管方面的副作用，这是该类药物主要的副作用之一。且类风关患者经常出

表2 治疗类风关的中药单体/活性成分的主要中成药

Name	Active ingredients	Source	Post-market drug	Listed in the 2017 <i>National Health Insurance Directory of China</i>	Evidence for recommendation	Applicable populations of patients with RA	Ref.
Tripterygium glycoside tablets	Tripterygium glycosides	LeiGongTeng (<i>Tripterygium wilfordii</i> Hook. F.)	Yes	Yes	Systematic review of 14 RCTs	Patients who are not concerned about fertility effects	[83]
ZQFTN Tablets	SIN	QingFengTeng (<i>Caulis Sinomenii</i>)	Yes	Yes	Systematic review of 11 RCTs	Patients at any stage	[84]
TGP Capsules	Paeoniflorin	Baishao (Pa)	Yes	No	Systematic review of 8 RCTs	Patients at any stage, particularly in the inactive stage	[85]

现慢性多关节疼痛和炎症反应，需要长期治疗，甚至终生疼痛管理，而非甾体类抗炎药主要缓解急性疼痛[91]。

青藤碱（SIN）是一种生物碱，其结构与吗啡相似，但不具有成瘾性。与COX抑制剂不同，青藤碱不仅抑制免疫相关细胞的活化和促炎性细胞因子的分泌，还能选择性抑制前列腺素E2合成酶1（mPGES-1）进而抑制炎症介质抑制PGE2合成，故不影响PGI和TX之间的平衡，从而避免环氧化酶-2（COX-2）抑制剂导致的心血管副作用风险。mPGES-1是国际上抗炎新药研究的热点药靶，但迄今尚无药物面世。正清风痛宁是世界上首个被发现通过抑制mPEGS-1而治疗类风湿病的药物[88]。此外，青藤碱能够重建基质金属蛋白酶（MMP）和组织金属蛋白酶抑制剂（TIMP）之间的平衡而缓解关节炎症状，其疗效与MTX相当。因此，青藤碱不仅是抗炎药，还是改善疾病预后的天然改善风湿病情药物[92]（图2）。

黄酮类化合物是最常见的酚类化合物，具有抗氧化、抗炎和免疫调节作用[93,94]。许多具有生物活性的黄酮类化合物如甘草查尔酮、黄芩素和葛根素等，均具有很强的抗炎作用。因此，黄酮类化合物是发现抗炎和

抗关节炎药物的另一类潜在天然化学物质。例如，从显齿蛇葡萄[*Ampelopsis grossedentata* (Hand.-Mazz.) W. T. Wang]中分离出的类黄酮二氢杨梅素（DMY），可抑制纯化的T淋巴细胞的I κ B激酶 β （IKK- β ）-核因子B（NF- κ B）信号通路活性、T细胞的激活及细胞因子的表达，更有趣的是，在IKK- β C46A小鼠身上，DMY的抗炎作用减弱了，与IKK- β 激酶的Cys-46结合位点形成了共价结合，说明Cys-46是抑制IKK- β 的一个新的药物结合位点，具有IKK- β 突变基因型的耐药患者或许可以使用这种IKK- β 抑制剂进行治疗[78]。由此可见，中医药是发现新药的重要宝库。除了作用于特定的有效靶点外，中医学呈现出与化学药物作用不同的有机的网络整合调节体系。

4.2. 中药治疗类风关的网络整合调节作用

随着系统生物学的迅速发展，使得对生物个体及疾病的认识，从单一的“基因-靶点-药物”模式向“系统-系统”的复杂模式转变。我们前期研究发现，青附关节舒胶囊（QFGJS）能抑制促炎细胞因子的产生，促进抗炎细胞因子的产生，显著抑制实验性关节炎动物的急性

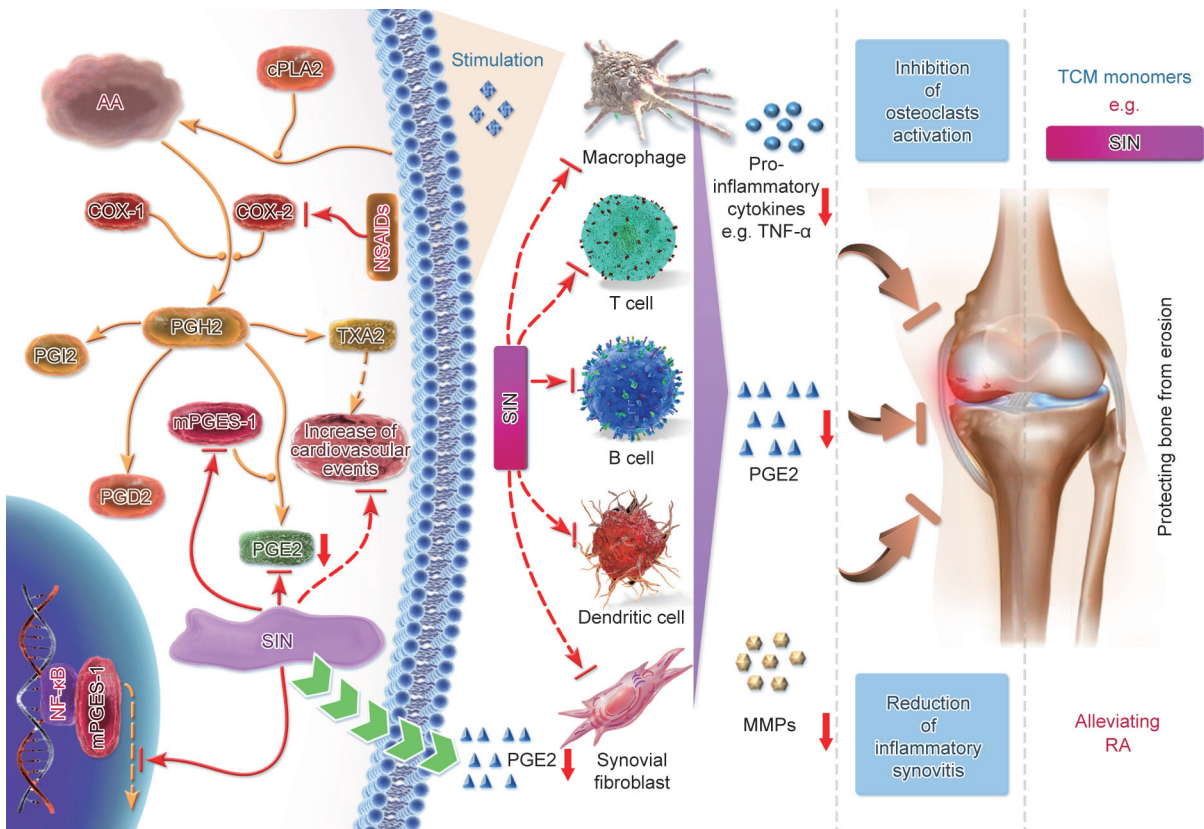


图2. 青藤碱治疗类风湿性关节炎的分子机制。cPLA2: 胞质磷脂酶A2; PGD2: 前列腺素D2; PGH2: 前列腺素H2; PGI2: 前列腺素I2; TXA2: 血栓素A2; NF- κ B: 核因子B。

炎症[95]。利用二维(2D)凝胶和基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(MALDI-TOF-MS/MS)技术,证实青附关节舒药效主要与14种蛋白质有关;其中Pgk1蛋白在调节新陈代谢中起关键作用,这为中药复方联合治疗提供了实质性支持[95]。在服用黄连解毒汤的胶原诱导的大鼠关节炎模型血清样本中鉴定出18个生物标记物,这些生物标记物参与多种代谢通路[96]。此外,还发现该复方通过调节脂肪酸和花生四烯酸的代谢,从而逆转类风湿。黄连的主要成分黄连素(BBR)也被证实有治疗类风湿的作用,主要通过调节脂肪酸和胆固醇的合成通路,而向这两个途径中添加中间代谢产物后,其抗关节炎作用被抑制[97]。综上所述,细胞和器官水平的代谢调节是中药治疗类风湿的关键机制[98]。

中药复方口服后在消化系统中可能产生局部或系统性影响,因此肠道微生态必定在治疗过程中起到中间调节的作用。肠道菌群的组成和功能是反映中医整体观念的关键指标。例如,黄芪多糖可分解成短链脂肪酸,进而发挥抗关节炎和抗炎作用[99,100],运用基因测序技术,进一步验证和分析肠道菌群变化与中药复方治疗指标之间的相关性,揭示中药复方抗关节炎的机制。我们近期研究发现,关节康是一个由五味中药组成的经验方,可以显著缓解关节炎大鼠的症状,预防骨侵蚀。该药物还可以逆转肠道菌群的失衡,这与促炎细胞因子受到抑制和骨保护机制的改善密切相关。因此,基于肠道菌群的宏基因组学关联分析,对于深入认识中药的整体调节机制和预测类风湿治疗的潜在靶点非常重要[98]。

此外,使用多组学技术的系统方法可以为医学和药学研究提供新的见解,尤其是旨在阐明具有多靶点特征的药方所含多种成分的复杂分子机制的研究。例如,对治疗类风湿的经典方桂芍知母汤9种中药,共637种化合物作用于1327个靶点进行关联分析表明[101],可能参与了许多介导药物作用的生物网络。桂芍知母汤的治疗作用可能源于所调节的FcεRI信号传导通路、脂肪细胞因子信号传导通路和脂质代谢的调节,这些生理过程与介质释放、炎症病理、抗原驱动的自身免疫反应、全身脂质代谢和人体关节基质降解密切相关。一项调查从具有靶点关联网络的表达谱中推断出10个基因簇,证实GSZMD特异性靶点直接或间接与疾病基因相互作用,这些基因在免疫相关的生物过程中十分重要[101]。进一步研究发现,组蛋白脱乙酰酶(HDAC)1-热激蛋白(HSP)90AA1-NF-κB2-IKK-β-TNF-α是该方发挥疗效的主要效应通路[36]。可见,通过“药物靶点发现—网

络分析—实验验证”三步骤,能够将桂枝芍药知母汤的复杂作用机制逐步阐明。同样,研究者通过对乌头汤方药靶点搜索和网络分析发现,其抗关节炎作用与调节巨噬细胞CCR5信号途径密切相关[35]。总之,基于多组学技术的网络药理学方法是阐明复方治疗作用机制的有效手段,不仅使得研究人员以科学的方式揭示中医的奥秘,还可以推动中药复方治疗进入制药工业的新领域,特别是作为治疗难治性人类疾病的药物[102]。

5. 前景

在过去的20年中,中医药取得了巨大的发展,其影响力从中国扩展到了世界。但是,要使中医药主流医学所接受,成为国际主流的治疗手段,还必须努力在中医药研究方面取得更多突破。实现这些目标,需要综合运用中药对类风湿进行早期诊断和治疗,鉴定出具有明确靶点和机制的有效新疗法,并进行符合国际标准的随机临床试验或个性化实效性随机对照试验(图3)。

5.1. 早期诊断和早期治疗

在初次就诊时鉴定就诊断类风湿,用副作用较小的药物治疗,抑制疾病发展,预防或延缓骨侵蚀[103,104]。对于病情可能发展得更加严重的患者来说,早期诊断和治疗尤其重要。最近,人工智能(AI)诊断和预测疾病风险的能力正在迅速发展[105]。例如,研究者已经开发出通过扫描视网膜图像来预测眼部和心血管疾病风险的AI模型。我们假设,随着计算能力的提高和深度学习神经网络的改善,AI诊断将会改善类风湿的疗效。此外,已研发出可以从患者病历、症状表现和临床报告中自行分析数据的AI系统,有助于指导临床医师选择正确的、个性化的治疗方案。但是,AI诊断和治疗尚不适合临床使用。该领域的许多研究人员抱怨研究范围还未得到足够的扩展。例如,数据库中并没有足够的生物标志物来进行早期诊断和治疗[106]。因此,研究与创新相结合发现类风湿生物标志物至关重要。我们前期研究表明,硫酸化IgG N-聚糖在类风湿性关节炎的预测和诊断中十分重要。已开发出一种新的TiO₂多孔石墨碳(PGC)芯片,用于深度糖组学研究,并首次发现可用于区分类风湿性关节炎、强直性脊柱炎和骨关节炎的功能性硫酸化聚糖[107]。有趣的是,异常的IgG半乳糖基化与类风湿患者体液免疫反应中失调密切相关,早于疾病发病而出现,提示IgG N-聚糖可能是类风湿早期诊断的生物标

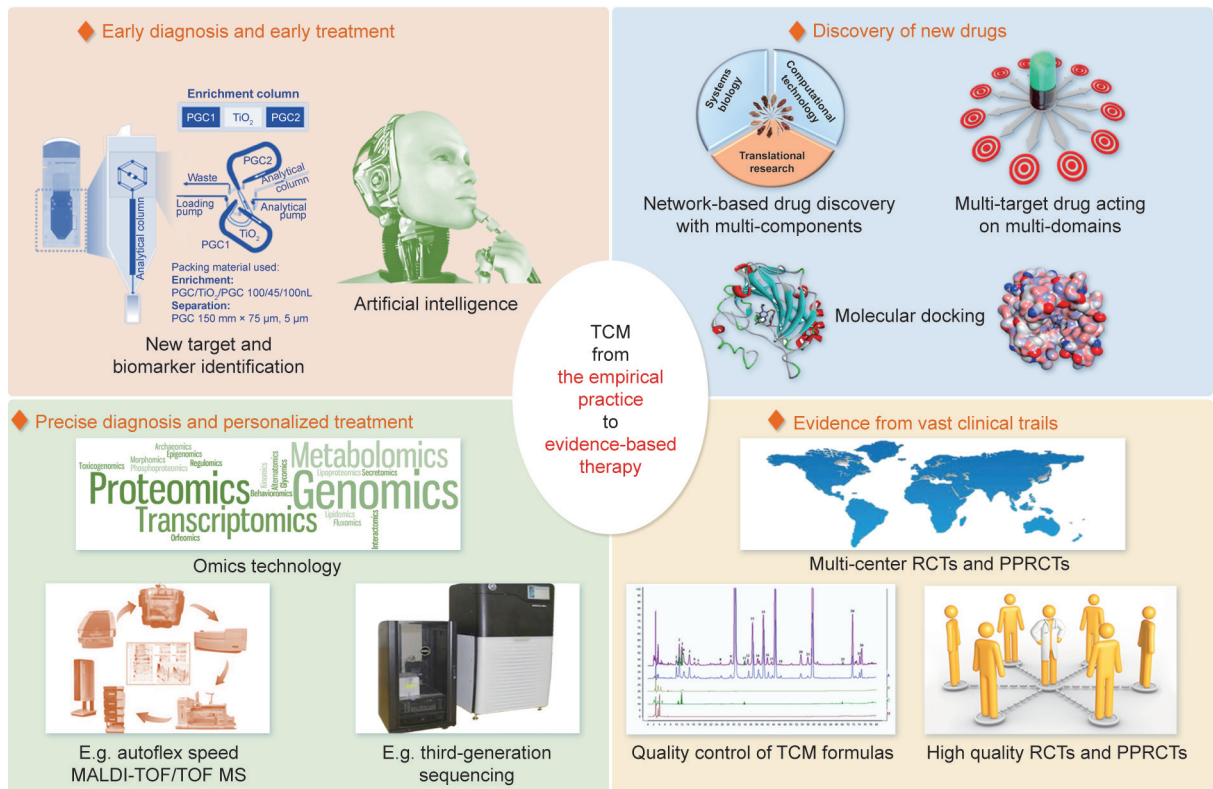


图3. 中医药研究前景：从经验医学循证治疗的转变。MALDI-TOF / TOF MS：基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱；PGC：多孔石墨碳。

志物[108]。即便如此，早期类风湿性关节炎的特定生物标志物仍然不足，有效安全的药物，尤其是用于早期治疗的药物，需求量很大。中药的疗效与改善风湿病情药物相当，且副作用更少，或许能成为是早期类风湿性关节炎患者的首选药物。

5.2. 精确诊断和个性化治疗

个性化治疗对类风关患者尤其重要。由于类风关的病因错综复杂，仍有约1/3类风关患者治疗无效[109]。近年来，组学技术的发展为类风关的研究提供了新的思路，通过基因组学、转录组学、蛋白质组学、表观基因组学、微生物组学和外显子组学等大数据分析，鉴定疾病特异性基因、蛋白质和代谢物等，并进一步指导复杂疾病的药物治疗及中药等复杂药物干预机制研究，意义重大。采用第三代测序仪研究基因组学和转录组学，以及运用自动高速基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱解析蛋白组学等正被越来越多的学者所了解。中医强调整体观念和个性化治疗[110]，中医生通常能够通过多种体征和症状，诊断其病证，个性化开方用药。这种做法仍然是经验主义做法的一个主要部分。因此，将中医理论转化为基于多组学技术的系统生物学方法，将能够在个性化医学框架内建立具有精确诊断和个性化治疗及预

测性和预防性健康管理的新中医系统[102]。

5.3. 发现新药

中医药是开发新型靶向抗关节炎药物的重要宝库。使用计算机模拟中药小分子与疾病特异性蛋白质之间的耦合，可以避免研究人员随机选择药物筛选，浪费人力物力。此外，可以利用干细胞技术和3D打印技术获得体外模型，重现疾病进程，有助于发现与类风关发病相关的关键蛋白或靶点[111,112]。因此，分子对接等计算建模技术可能会提高从中药分子数据库中选择药物的成功率和准确性，这将为药物发现做出重要贡献[113]。类风关的病因和发病机制复杂，药物作用可能涉及多个靶点和信号通路的多种药理作用，使用不同的有效成分调节这些靶点和信号通路，可能会比使用单一成分更有效。为此，从中药方剂中提取有效成分，开发治疗疾病的新药是一条有意义的途径。此外，识别作用于蛋白质、脂质和氨基酸等多个层次的新型多靶点药物，对于研发类风关药物亦具有重要价值。

5.4. 大量临床试验的证据

目前，中医生多根据经验治疗类风关，这严重限制了中医药的全球化应用，导致全世界对中医治疗类风关

的接受度较低。在这种情况下，特别需要进行高质量的RCT，开展一系列高质量的基础研究，建立全新的中医系统，采用循证疗法治疗类风关。另外，应该进行PRRCT，通过高度个性化的临床方案，以此评估中医的有效性[114]。我们还应制定战略计划，确定治疗优先级，可能包括设计标准的多中心大样本RCT和PRRCT，确认其疗效、安全性和不同中成药的使用特点，并在所有基础和临床研究中开展符合国际标准的国际合作。此外，进行临床试验时，应确保含有具有质量标志的中药复方的制剂的质量控制[115,116]。

总而言之，中药是研究人员的宝库，将中药的使用从经验实践转变为循证治疗是该领域临床研究人员最关键的任務。这些研究将为今后中医药的可持续发展提供重要的支撑。

致谢

作者感谢中国工程院院士张伯礼教授为本文提出的宝贵建议。这项工作得到了澳门科学技术发展基金(102/2016/A3、0032/2018/AFJ)的资助。

Compliance with ethics guidelines

Hu-Dan Pan, Yao Xiao, Wan-Ying Wang, Ru-Tong Ren, Elaine Lai-Han Leung, and Liang Liu declare that they have no conflict of interest or financial conflicts to disclose.

缩写词

AA	花生四烯酸
Ac	乌头
ACR	美国风湿病学会
AI	人工智能
APL	急性早幼粒细胞白血病
As	黄芪
AS	强直性脊柱炎
As ₂ O ₃	三氧化二砷
ATRA	全反式维甲酸
BAC	苯甲酰乌头胺
BBR	小檗碱
CFDA	中国食品药品监督管理局
COX	环氧化酶
cPLA2	胞浆磷脂酶A2

CPM	中成药
DDA	二酯二萜生物碱
DMARD	病情缓解类抗风湿药
DJD	独活寄生汤
DGNTD	当归拈痛汤
DDA	二酯二萜生物碱
DMY	双氢杨梅树皮素
Ep	麻黄
GSZMD	桂芍知母汤
GJK	关节康
GI	甘草
HDAC	组蛋白脱乙酰酶
HSP	热激蛋白
IKK-β	IκB激酶β
LEF	来氟米特
MTX	甲氨蝶呤
mPGES-1	膜结合前列腺素E合成酶-1
MMP	基质金属蛋白酶
MALDI-TOP-MS/MS	基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱
NF-κB	核因子B
NSAID	非甾体类消炎药
Pa	白芍
PGC	多孔石墨碳
PGE2	前列腺素E2
PGD2	前列腺素D2
PGH2	前列腺素H2
PGI	环前列腺素
PGI2	环前列腺素 I2
PRRCT	个性化实效性随机对照试验
QFGJS	青附关节舒
RA	类风湿性关节炎
RCT	随机临床试验
RIF	雄黄青黛丹参方
SIN	青藤碱
TCM	中医药
TNF	肿瘤坏死因子
TB	结核病
TGP	白芍总苷
TwHF	雷公藤
TIMP	金属蛋白酶组织抑制剂
TXA2	血栓素A2

WTD

乌头汤

ZQFTN

正清风痛宁

References

- [1] McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2011;365(23):2205–19.
- [2] Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 2003;423(6937):356–61.
- [3] Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73(7):1316–22.
- [4] Di WT, Vergara F, Bertiller E, Gallardo ML, Gandino I, Scolnik M, et al. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in a health management organization in Argentina: a 15-year study. *J Rheumatol* 2016;43(7):1306–11.
- [5] Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010;376(9746):1094–108.
- [6] Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, et al.; National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum* 2008;58(1):26–35.
- [7] Symmons DP, Barrett EM, Bankhead CR, Scott DG, Silman AJ. The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: results from the Norfolk Arthritis Register. *Br J Rheumatol* 1994;33(8):735–9.
- [8] Collison J. Rheumatoid arthritis: new player in RA pathogenesis brought to light. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13(4):195.
- [9] Kochi Y, Suzuki A, Yamada R, Yamamoto K. Ethnogenetic heterogeneity of rheumatoid arthritis-implications for pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6(5):290–5.
- [10] Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JM. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(2):357–65.
- [11] Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):960–77.
- [12] Chou MH, Wang JY, Lin CL, Chung WS. DMARD use is associated with a higher risk of dementia in patients with rheumatoid arthritis: a propensity score-matched case-control study. *Toxicol Appl Pharmacol* 2017;334:217–22.
- [13] Albrecht K, Müller-Ladner U. Side effects and management of side effects of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(5 Suppl 61):S95–101.
- [14] Simmons DL. Targeting kinases: a new approach to treating inflammatory rheumatic diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2013;13(3):426–34.
- [15] Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014;73(3):492–509.
- [16] Wang XR, Su Y, An Y, Zhou YS, Zhang XY, Duan TJ, et al. Survey of tumor necrosis factor inhibitors application in patients with rheumatoid arthritis in China. *J Peking Univ Health Sci* 2012;44(2):182–7.
- [17] An Y, Liu T, He D, Wu L, Li J, Liu Y, et al. The usage of biological DMARDs and clinical remission of rheumatoid arthritis in China: a real-world large scale study. *Clin Rheumatol* 2017;36(1):35–43.
- [18] Buch MH. Defining refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2018;77(7):966–9.
- [19] Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, Tindall E, Kavanaugh A, Zheng C, et al.; CORRONA Investigators. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69(2):380–6.
- [20] Raaschou P, Simard JF, Holmqvist M, Askling J; ARTIS Study Group. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden. *BMJ* 2013;346:f1939.
- [21] Manheimer E, Wieland S, Kimbrough E, Cheng K, Berman BM. Evidence from the Cochrane Collaboration for traditional Chinese medicine therapies. *J Altern Complement Med* 2009;15(9):1001–14.
- [22] Tu Y. Artemisinin—a gift from traditional Chinese medicine to the world (Nobel lecture). *Angew Chem Int Ed Engl* 2016;55(35):10210–26.
- [23] Liu J, Chen Z. Traditional Chinese medicine in the new century. *Front Med* 2011;5(2):111–4.
- [24] Hu J, Liu YF, Wu CF, Xu F, Shen ZX, Zhu YM, et al. Long-term efficacy and safety of all-trans retinoic acid/arsenic trioxide-based therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(9):3342–7.
- [25] Shen ZX, Shi ZZ, Fang J, Gu BW, Li JM, Zhu YM, et al. All-trans retinoic acid/As2O3 combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(15):5328–35.
- [26] Zhang P, Li J, Han Y, Yu XW, Qin L. Traditional Chinese medicine in the treatment of rheumatoid arthritis: a general review. *Rheumatol Int* 2010;30(6):713–8.
- [27] Lv QW, Zhang W, Shi Q, Zheng WJ, Li X, Chen H, et al. Comparison of *Tripterygium wilfordii* Hook F with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis (TRIFRA): a randomised, controlled clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):1078–86.
- [28] Zhou YZ, Zhao LD, Chen H, Zhang Y, Wang DF, Huang LF, et al. 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 Res Ther* 2018;20(1):70.
- [29] Zhang EQ. Bi syndrome (arthralgia syndrome). *J Tradit Chin Med* 2010;30(2):145–52.
- [30] He W, Zhang J, Gu SZ. Clinical observation on needle-sticking method for treatment of rheumatoid arthritis of wind-cold-damp retention type. *Chin Acupunct Moxibustion* 2006;26(5):331–4. Chinese.
- [31] Aikman H. The association between arthritis and the weather. *Int J Biometeorol* 1997;40(4):192–9.
- [32] Jiang M, Xiao C, Chen G, Lu C, Zha Q, Yan X, et al. Correlation between cold and hot pattern in traditional Chinese medicine and gene expression profiles in rheumatoid arthritis. *Front Med* 2011;5(2):219–28.
- [33] Sun Z. A study of relation between rheumatoid arthritis (RA) and blood stasis—the effect of acupuncture promoting blood circulation to remove blood stasis. *Acupunct Res* 1995;20(2):71–5. Chinese.
- [34] Lo LC, Chen CY, Chiang JY, Cheng TL, Lin HJ, Chang HH. Tongue diagnosis of traditional Chinese medicine for rheumatoid arthritis. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 2013;10(5):360–9.
- [35] Guo Q, Zheng K, Fan D, Zhao Y, Li L, Bian Y, et al. Wu-Tou decoction in rheumatoid arthritis: integrating network pharmacology and in vivo pharmacological evaluation. *Front Pharmacol* 2017;8:230.
- [36] Guo Q, Mao X, Zhang Y, Meng S, Xi Y, Ding Y, et al. Guizhi–Shaoyao–Zhimu decoction attenuates rheumatoid arthritis partially by reversing inflammation-immune system imbalance. *J Transl Med* 2016;14(1):165.
- [37] Wang T, Lin J, Di SN, Kuang HX. The clinical effective observation of Wuton decoction and its disassembled prescriptions on TNF- α and IL-6 of 60 patients with rheumatoid arthritis. *Acta Chin Med Pharmacol* 2016;44(1):85–7. Chinese.
- [38] Liu XM. Clinical observation of the effects of Wutou decoction and leflunomide combination treatment on rheumatoid arthritis patients in cold-dampness syndrome. *China Rural Health* 2015(4):20–1. Chinese.
- [39] Zheng W. Clinical curative effect observation of Wu Tou decoction combined with leflunomide in the treatment of rheumatoid arthritis. *Chin Community Doct* 2016;12(10):109–10. Chinese.
- [40] Li SR, Xie X. Clinical observation of the effects of Wutou decoction and methotrexate combination treatment on rheumatoid arthritis. *J Pract Tradit Chin Med* 2016;8:794. Chinese.
- [41] Daily JW, Zhang T, Cao S, Park S. Efficacy and safety of Guizhi–Shaoyao–ZhiMu decoction for treating rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Altern Complement Med* 2017;23(10):756–70.
- [42] Zhao J, Zha Q, Jiang M, Cao H, Lu A. Expert consensus on the treatment of rheumatoid arthritis with Chinese patent medicines. *J Altern Complement Med* 2013;19(2):111–8.
- [43] Li WY, Song GP, Zou YQ, He CB. Clinical observation of senile rheumatoid arthritis treated with traditional Chinese medicine Duhuo Jisheng Decoction combined with leflunomide. *Chin Tradit Pat Med* 2012;6:1004–6. Chinese.
- [44] Chen XP, Li MY, Li J, Li CB. Treating 50 cases of blockage of rheumatoid arthritis hot and humid with Danggui Niantong decoction. *Clin J Chin Med* 2010;2(23):78. Chinese.
- [45] Jiang M, Lu C, Zhang C, Yang J, Tan Y, Lu A, et al. Syndrome differentiation in modern research of traditional Chinese medicine. *J Ethnopharmacol* 2012;140(3):634–42.
- [46] Yan E, Song J, Liu C, Hong W. A research on syndrome element differentiation based on phenomenology and mathematical method. *Chin Med* 2017;12:19.
- [47] Yi YD, Chang IM. An overview of traditional Chinese herbal formulae and a proposal of a new code system for expressing the formula titles. *Evid Based Complement Alternat Med* 2004;1(2):125–32.
- [48] Wang L, Zhou GB, Liu P, Song JH, Liang Y, Yan XJ, et al. Dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Realgar-Indigo naturalis as an effective treatment for promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(12):4826–31.
- [49] Chan TY. Aconite poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2009;47(4):279–85.
- [50] Song S, Tang Q, Huo H, Li H, Xing X, Luo J. Simultaneous quantification and pharmacokinetics of alkaloids in herba ephedrae-radix aconiti lateralis extracts. *J Anal Toxicol* 2015;39(1):58–68.
- [51] Shahzad M, Shabbir A, Wojcikowski K, Wohlmut H, Gobe GC. The antioxidant effects of radix astragalii (astragalus membranaceus and related species) in protecting tissues from injury and disease. *Curr Drug Targets* 2016;17(12):1331–40.
- [52] Yue H, Pi ZF, Song FR, Liu ZQ, Liu SY. Analysis of aconite alkaloids in the combination of radix aconiti lateralis preparata with different herbs by ESIMS spectrometry. *Acta Pharm Sin* 2007;42(2):201–5. Chinese.
- [53] Yang Y, Yin XJ, Guo HM, Wang RL, Song R, Tian Y, et al. Identification and

- comparative analysis of the major chemical constituents in the extracts of single fuzi herb and fuzi-gancao herb-pair by UFLC-IT-TOF/MS. *Chin J Nat Med* 2014;12(7):542–53.
- [54] Xu T, Pi Z, Liu S, Song F, Liu Z. Chemical profiling combined with “Omics” technologies (CP-Omics): a strategy to understand the compatibility mechanisms and simplify herb formulas in traditional Chinese medicines. *Phytochem Anal* 2017;28(5):381–91.
- [55] Wu J, Xie Y, Xiang Z, Wang C, Zhou H, Liu L. Simultaneous determination of multiple components in Guanjiakang in rat plasma via the UPLC-MS/MS method and its application in pharmacokinetic study. *Molecules* 2016;21(12):E1732.
- [56] Wang XN, Zhou V, Liu Q, Gao Y, Zhou XH. Evaluation of the accuracy of diagnostic scales for a syndrome in Chinese medicine in the absence of a gold standard. *Chin Med* 2016;11:35.
- [57] Wang J, Guo Y, Li GL. Current status of standardization of traditional Chinese medicine in China. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016;2016:9123103.
- [58] Wang M, Chen G, Lu C, Xiao C, Li L, Niu X, et al. Rheumatoid arthritis with deficiency pattern in traditional Chinese medicine shows correlation with cold and hot patterns in gene expression profiles. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;2013:248650.
- [59] Seca S, Franconi G. Understanding Chinese medicine patterns of rheumatoid arthritis and related biomarkers. *Medicines (Basel)* 2018;5(1):E17.
- [60] Jie HY, Wu QF, Ding ZX. Clinical study of Biqi Capsule combined with methotrexate for treatment of rheumatoid arthritis. *Chin J Integr Tradit West Med* 2012;32(2):195–8. Chinese.
- [61] Lin CS, Yang XY, Dai L. Multi-center clinical study on therapeutic effect of kunxian capsule on rheumatoid arthritis. *Chin J Integr Tradit West Med* 2011;31(6):769–74. Chinese.
- [62] He XC, Hu WM, Yang YH, Xu GM. Clinical observation Tong-Bi-Granules (TBG) combined methotrexate (MTX) therapy in elderly RA. *China Health Care Nutr* 2014;6:3781. Chinese.
- [63] Du TX, Ren HY, Li GL. A clinical observation of Hanshibi pill for rheumatism of type of simultaneous occurrence of cold dampness syndromes. *J Tradit Chin Orthop Traumatol* 2002;14(8):5–7. Chinese.
- [64] Man Y, Wang WZ. The effectiveness of Hanshibi pill in 89 rheumatoid arthritis patients. *World Health Digest* 2010;7(7):266–7. Chinese.
- [65] Liang Q, Tang T, Zhang H. Clinical investigation of effects of bizhongxiao decoction (BZX) on rheumatoid arthritis on active phase. *Bull Hunan Med Univ* 2000;25(5):449–52. Chinese.
- [66] He D, Shen J, Zhang Z, Lao Z. “Shi Re Bi Granule” for rheumatoid arthritis in 46 cases. *Shanghai J Tradit Chin Med* 2002;36(12):14–5. Chinese.
- [67] Pang X, Meng Y. Effect of Rebi Kang Capsule for damp-heat rheumatoid arthritis: an observation of 86 cases. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med* 2003;20(2):106–8. Chinese.
- [68] Li XF, Zhong ST, Zheng SM. Clinical research on rheumatoid arthritis treated with kidney-benefiting and arthritis-eliminating pill combined with leflunomide tablets. *Henan Tradit Chin Med* 2016;11:2007–9. Chinese.
- [69] Zhou T. Study of Yishen Juanbi pills combined with methotrexate on elderly onset rheumatoid arthritis. *Chin J Clin Ration Drug Use* 2009;2(8):13–5. Chinese.
- [70] Fu YF, Lou S, Chen JR, Zhang SL. Clinical study on wangbi capsules combined with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *China Pharm* 2019;28(5):55–7. Chinese.
- [71] Qiu D, Kao PN. Immunosuppressive and anti-inflammatory mechanisms of triptolide, the principal active diterpenoid from the Chinese medicinal herb *Tripterygium wilfordii* Hook. *f. Drugs R D* 2003;4(1):1–18.
- [72] Liu L, Resch K, Kaever V. Inhibition of lymphocyte proliferation by the antiarthritic drug sinomenine. *Int J Immunopharmacol* 1994;16(8):685–91.
- [73] Zhang MH, Feng L, Zhu MM, Gu JF, Wu C, Jia XB. Antioxidative and antiinflammatory activities of paeoniflorin and oxypaeoniflora on AGES-induced mesangial cell damage. *Planta Med* 2013;79(14):1319–23.
- [74] Kuang M, Cen Y, Qin R, Shang S, Zhai Z, Liu C, et al. Artesunate attenuates proinflammatory cytokine release from macrophages by inhibiting TLR4-mediated autophagic activation via the TRAF6-Beclin1-PI3KC3 pathway. *Cell Physiol Biochem* 2018;47(2):475–88.
- [75] Wang HZ, Wang HH, Huang SS, Zhao H, Cao YG, Wang GZ, et al. Inhibitory effect of baicalin on collagen-induced arthritis in rats through the nuclear factor- κ B pathway. *J Pharmacol Exp Ther* 2014;350(2):435–43.
- [76] Su X, Huang Q, Chen J, Wang M, Pan H, Wang R, et al. Calycosin suppresses expression of pro-inflammatory cytokines via the activation of p62/Nrf2-linked heme oxygenase 1 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Pharmacol Res* 2016;113(Pt A):695–704.
- [77] Su X, Li T, Liu Z, Huang Q, Liao K, Ren R, et al. Licochalcone A activates Keap1-Nrf2 signaling to suppress arthritis via phosphorylation of p62 at serine 349. *Free Radic Biol Med* 2018;115:471–83.
- [78] Li T, Wong VK, Jiang ZH, Jiang SP, Liu Y, Wang TY, et al. Mutation of cysteine 46 in IKK- β increases inflammatory responses. *Oncotarget* 2015;6(31):31805–19.
- [79] Sakai E, Aoki Y, Yoshimatsu M, Nishishita K, Iwatake M, Fukuma Y, et al. Sanguin H-6, a constituent of *Rubus parvifolius* L., inhibits receptor activator of nuclear factor- κ B ligand-induced osteoclastogenesis and bone resorption *in vitro* and prevents tumor necrosis factor- α -induced osteoclast formation *in vivo*. *Phytomedicine* 2016;23(8):828–37.
- [80] Lee G, Chung HS, Lee K, Lee H, Kim M, Bae H. Curcumin attenuates the scurfy-induced immune disorder, a model of IPEX syndrome, with inhibiting Th1/Th2/Th17 responses in mice. *Phytomedicine* 2017;33:1–6.
- [81] Wang QT, Zhang LL, Wu HX, Wei W. The expression change of β -arrestins in fibroblast-like synoviocytes from rats with collagen-induced arthritis and the effect of total glucosides of paeony. *J Ethnopharmacol* 2011;133(2):511–6.
- [82] Hong R, Sur B, Yeom M, Lee B, Kim KS, Rodriguez JP, et al. Anti-inflammatory and anti-arthritic effects of the ethanolic extract of *Aralia continentalis* Kitag. in IL-1 β -stimulated human fibroblast-like synoviocytes and rodent models of polyarthritis and nociception. *Phytomedicine* 2018;38:45–56.
- [83] Zhou YY, Xia X, Peng WK, Wang QH, Peng JH, Li YL, et al. The effectiveness and safety of *Tripterygium wilfordii* Hook. F. extracts in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2018;9:356.
- [84] Chen XM, Huang RY, Huang QC, Chu YL, Yan JY. Systemic review and metaanalysis of the clinical efficacy and adverse effects of Zhengqing Fengtongning combined with methotrexate in rheumatoid arthritis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015;2015:910376.
- [85] Luo J, Jin DE, Yang GY, Zhang YZ, Wang JM, Kong WP, et al. Total glucosides of paeony for rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized controlled trials. *Complement Ther Med* 2017;34:46–56.
- [86] Lv QW, Chen T, Zhang W, Shi Q, Zheng WJ, Lipsky PE, et al. TwHF versus methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: response to Landewe’s comment on the TRIFRA study. *Ann Rheum Dis* 2014;73(10):e63.
- [87] Zhao XX, Peng C, Zhang H, Qin LP. Sinomenium acutum: a review of chemistry, pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use. *Pharm Biol* 2012;50(8):1053–61.
- [88] Zhou H, Liu JX, Luo JF, Cheng CS, Leung EL, Li Y, et al. Suppressing mPGES-1 expression by sinomenine ameliorates inflammation and arthritis. *Biochem Pharmacol* 2017;142:133–44.
- [89] Hadjipavlou-Litina D. Quantitative structure–activity relationship (QSAR) studies on non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Curr Med Chem* 2000;7(4):375–88.
- [90] Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31(5):986–1000.
- [91] Borer JS, Simon LS. Cardiovascular and gastrointestinal effects of COX-2 inhibitors and NSAIDs: achieving a balance. *Arthritis Res Ther* 2005;7(Suppl 4):S14–22.
- [92] Zhou H, Wong YF, Wang J, Cai X, Liu L. Sinomenine ameliorates arthritis via MMPs, TIMPs, and cytokines in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;376(2):352–7.
- [93] Gandhi GR, NetaMT, SathiyabamaRG, Quintans JS, de Oliveira E SilvaAM, Araujo AA, et al. Flavonoids as Th1/Th2 cytokines immunomodulators: a systematic review of studies on animal models. *Phytomedicine* 2018;44:74–84.
- [94] Yi YS. Regulatory roles of flavonoids on inflammasome activation during inflammatory responses. *Mol Nutr Food Res* 2018;62(13):e1800147.
- [95] Wang TY, Zhou H, Wong YF, Wu PK, WI Hsiao, Leung EL, et al. The predicted proteomic network associated with the antiarthritic action of Qingfu Guanjieshu in collagen-II-induced arthritis in rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;2013:582493.
- [96] Hu Y, Hu Z, Wang S, Dong X, Xiao C, Jiang M, et al. Protective effects of Huang- Lian-Jie-Du-Tang and its component group on collagen-induced arthritis in rats. *J Ethnopharmacol* 2013;150(3):1137–44.
- [97] Fan XX, Leung EL, Xie Y, Liu ZQ, Zheng YF, Yao XJ, et al. Suppression of lipogenesis via reactive oxygen species-AMPK signaling for treating malignant and proliferative diseases. *Antioxid Redox Signal* 2018;28(5):339–57.
- [98] Fan XX, Pan HD, Li Y, Guo RJ, Leung EL, Liu L. Novel therapeutic strategy for cancer and autoimmune conditions: modulating cell metabolism and redox capacity. *Pharmacol Ther* 2018;191:148–61.
- [99] Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn AN, Mackay CR, Macia L. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol* 2014;121:91–119.
- [100] Zhao L, Wu H, Zhao A, Lu H, Sun W, Ma C, et al. The *in vivo* and *in vitro* study of polysaccharides from a two-herb formula on ulcerative colitis and potential mechanism of action. *J Ethnopharmacol* 2014;153(1):151–9.
- [101] Huang L, Lv Q, Xie D, Shi T, Wen C. Deciphering the potential pharmaceutical mechanism of Chinese traditional medicine (Gui-Zhi-Shao-Yao-Zhi-Mu) on rheumatoid arthritis. *Sci Rep* 2016;6(1):22602.
- [102] Leung ELH, Wong VKW, Jiang ZH, Li T, Liu L. Integrated network-based medicine: the role of traditional Chinese medicine in developing a new generation of medicine. *Science* 2014;346:516–8.
- [103] Heidari B. Rheumatoid arthritis: early diagnosis and treatment outcomes. *Caspian J Intern Med* 2011;2(1):161–70.
- [104] Raza K, Saber TP, Kvien TK, Tak PP, Gerlag DM. Timing the therapeutic window of opportunity in early rheumatoid arthritis: proposal for definitions of disease duration in clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2012;71(12):1921–3.
- [105] Zhao F, Jiang Y, Zhi H, Dong Y, Li H, Ma S, et al. Artificial intelligence in healthcare: past, present and future. *Stroke Vasc Neurol* 2017;2(4):230–43.
- [106] AI diagnostics need attention. *Nature* 2018;555(7696):285–286
- [107] Wang JR, Gao WN, Grimm R, Jiang S, Liang Y, Ye H, et al. A method to identify trace sulfated IgG N-glycans as biomarkers for rheumatoid arthritis. *Nat Commun* 2017;8(1):631.
- [108] Ercan A, Cui J, Chatterton DE, Deane KD, Hazen MM, Brintnell W, et al.

- Aberrant IgG galactosylation precedes disease onset, correlates with disease activity, and is prevalent in autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010;62(8):2239–48.
- [109] Wijbrandts CA, Tak PP. Prediction of response to targeted treatment in rheumatoid arthritis. *Mayo Clin Proc* 2017;92(7):1129–43.
- [110] Buriani A, Garcia-Bermejo ML, Bosisio E, Xu Q, Li H, Dong X, et al. Omic techniques in systems biology approaches to traditional Chinese medicine research: present and future. *J Ethnopharmacol* 2012;140(3):535–44.
- [111] Hung SSC, Khan S, Lo CY, Hewitt AW, Wong RCB. Drug discovery using induced pluripotent stem cell models of neurodegenerative and ocular diseases. *Pharmacol Ther* 2017;177:32–43.
- [112] Kurzrock R, Stewart DJ. Click chemistry, 3D-printing, and omics: the future of drug development. *Oncotarget* 2016;7(3):2155–8.
- [113] Meng XY, Zhang HX, Mezei M, Cui M. Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. *Curr Comput Aided Drug Des* 2011;7(2):146–57.
- [114] Liu L, Leung EL, Tian X. Perspective: the clinical trial barriers. *Nature* 2011;480(7378):S100.
- [115] Gao H, Wang Z, Li Y, Qian Z. Overview of the quality standard research of traditional Chinese medicine. *Front Med* 2011;5(2):195–202.
- [116] Liu CX, Liu L, Guo DA. Quality marker of TCMs: concept and applications. *Phytomedicine* 2018;44:85–6.