

☆ XXXX ☆

# 基于肠道菌群探讨隔物灸治疗类风湿关节炎及相关不良情绪疗效机制临床研究

蒋志明<sup>1,2</sup>, 刘磊<sup>3,4,5</sup>, 张辽<sup>1</sup>, 吴子建<sup>3,4,5</sup>, 胡玲<sup>3,4,5</sup>

(<sup>1</sup>安徽皖北煤电集团总医院康复医学科, 安徽宿州 234000; <sup>2</sup>安徽皖北煤电集团总医院中心实验室, 安徽宿州 234000; <sup>3</sup>安徽省中医药科学院针灸经络研究所, 合肥 230038; <sup>4</sup>安徽省中医药大学针灸推拿学院, 合肥 230038; <sup>5</sup>经脉脏腑相关安徽省重点实验室, 合肥 230038)

**【摘要】** 目的: 基于肠道菌群探讨隔物灸治疗类风湿关节炎(RA)及相关不良情绪的临床疗效, 探讨其可能的作用机制。方法: 将70例RA患者随机分为对照组35人和观察组35人, 随机纳入同时期体检正常参与者30人。对照组予以常规药物治疗; 观察组在对照组基础上予以隔物灸双侧足三里、肾俞和阿是穴治疗, 隔日1次, 每周3次, 均治疗8周。比较对照组、观察组治疗前、治疗后28个关节疾病活动度(DAS28)、疼痛视觉模拟量尺(VAS)、晨僵、胃肠道症状分级评分量表(GSRS)、焦虑自评量表(SAS)、抑郁自评量表(SDS)评分。应用16S细菌核糖体RNA(rRNA)基因测序对正常组与对照组、观察组治疗前、后肠道菌群组成结构及相对丰度进行检测, ELISA法检测对照组、观察组治疗前、后血清脂多糖(LPS)、脂多糖结合蛋白(LBP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、5-羟色胺(5-HT)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)含量。结果: 与同组治疗前比较, 治疗后对照组、观察组患者DAS28、VAS、晨僵、GSRS、SAS、SDS评分, 血清LPS、LBP、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6含量均降低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 且观察组较对照组评分显著降低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。与同组治疗前比较, 治疗后对照组、观察组患者血清5-HT、IGF-1含量升高( $P < 0.01$ ), 且观察组较对照组评分显著升高( $P < 0.01$ )。治疗前与同时间点正常组比较, 观察组与对照组患者肠道菌群 $\alpha$ 多样性(Chao1、Ace、Sobs、Shannon指数)及有益菌(厚壁菌门、普氏菌属、粪杆菌属、副拟杆菌属、双歧杆菌属)丰度均显著低于正常组( $P < 0.01$ ), 而F/B比值及条件致病菌(拟杆菌门、变形菌门、放线菌门、志贺菌属、克雷伯氏杆菌)丰度显著升高( $P < 0.05$ ), 菌群聚类显示观察组、对照组与正常组差异明显。治疗后, 两组各项指标均改善, 观察组在提升 $\alpha$ 多样性、恢复有益菌丰度及降低F/B比值与致病菌丰度方面均显著优于对照组( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 菌群结构分析证实观察组改善显著。结论: 隔物灸联合常规药物治疗RA在缓解关节疼痛、改善胃肠道症状及减轻焦虑抑郁情绪方面具有显著优于单纯药物治疗的临床疗效。其机制可能与调节肠道菌群多样性、优化菌群结构、降低炎症因子水平及改善神经递质代谢相关。

**【关键词】** 类风湿关节炎; 艾灸; 肠道菌群; 不良情绪; 抗炎镇痛

## Clinical study on efficacy and mechanism of medicinal moxibustion in the treatment of rheumatoid arthritis and related negative emotions based on gut microbiota

JIANG Zhi-ming<sup>1,2</sup>, LIU Lei<sup>3,4,5</sup>, ZHANG Liao<sup>1</sup>, WU Zi-jian<sup>3,4,5</sup>, HU Ling<sup>3,4,5</sup> (<sup>1</sup>Department of Rehabilitation Medicine, Anhui Wanbei Coal and Electricity Group General Hospital, Suzhou 234000, Anhui Province, China; <sup>2</sup>Central Laboratory, Anhui Wanbei Coal and Electricity Group General Hospital, Suzhou 234000, Anhui Province; <sup>3</sup>Institute of Acupuncture and Meridian Research, Anhui Academy of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230038; <sup>4</sup>College of Acupuncture and Massage, Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230038; <sup>5</sup>Anhui Provincial Key Laboratory of Meridian-Zangfu Correlation, Hefei 230038)

**【ABSTRACT】 Objective** To investigate the clinical efficacy of medicinal moxibustion in the treatment of

【DOI】10.13702/j.1000-0607.20250347

引用格式: 蒋志明, 刘磊, 张辽, 等. 基于肠道菌群探讨隔物灸治疗类风湿关节炎及相关不良情绪疗效机制临床研究[J]. 针刺研究, XXXX, XX(XX): 1-10.

项目来源: 国家自然科学基金项目(No.82205289); 宿州市科技计划项目(No.SZWJ2023a014); 蚌埠医科大学重点项目(No.2023byzd259)

通信作者: 吴子建, E-mail: wuzijian@ahtcm.edu.cn

rheumatoid arthritis (RA) and related negative emotions based on gut microbiota, so as to explore its potential mechanism of action. **Methods** A total of 70 RA patients were randomly divided into a control group ( $n=35$ ) and an observation group ( $n=35$ ), and 30 healthy participants who underwent physical examination during the same period were randomly enrolled as the normal group. The control group was given conventional drug therapy; the observation group was additionally treated with medicinal moxibustion at bilateral Zusanli (ST36), Shenshu (BL23) and Ashi points on the basis of the control group, once every other day, 3 times a week, for 8 consecutive weeks. The scores of Disease Activity Score in 28 joints (DAS28), Visual Analogue Scale (VAS) for pain, morning stiffness, Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), Self-Rating Anxiety Scale (SAS), and Self-Rating Depression Scale (SDS) were compared between the control group and observation group before and after treatment. 16S ribosomal RNA (rRNA) gene sequencing was used to detect the composition structure and relative abundance of gut microbiota in the 3 groups before and after treatment. ELISA was adopted to measure the serum contents of lipopolysaccharide (LPS), lipopolysaccharide-binding protein (LBP), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), 5-hydroxytryptamine (5-HT), and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in the control and observation groups before and after treatment. **Results** Compared with the baseline in the same group, the scores of DAS28, VAS, morning stiffness, GSRS, SAS, SDS, as well as serum contents of LPS, LBP, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6 were significantly decreased in both the control and observation groups after treatment ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), and the reductions in the observation group were more significant than those in the control group ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ). In contrast, serum contents of 5-HT and IGF-1 were significantly increased in both control and observation groups after treatment compared with baseline ( $P<0.01$ ), with more prominent elevations in the observation group than in the control group ( $P<0.01$ ). Before treatment, compared with the normal group at the same time point, the  $\alpha$ -diversity of gut microbiota (Chao1, Ace, Sobs, Shannon indices) and the abundances of beneficial bacteria (*Firmicutes*, *Prevotella*, *Faecalibacterium*, *Parabacteroides*, *Bifidobacterium*) in the observation and control groups were significantly lower ( $P<0.01$ ), while the *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B) ratio and the abundances of opportunistic pathogenic bacteria (*Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Shigella*, *Klebsiella*) were significantly higher ( $P<0.05$ ). Microbiota clustering analysis showed significant differences between the observation/control groups and the normal group. After treatment, all the above indicators were improved in observation/control groups, and the observation group showed significantly better outcomes in increasing  $\alpha$ -diversity, restoring beneficial bacteria abundance, and reducing F/B ratio and pathogenic bacteria abundance than the control group ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ). **Conclusion** Medicinal moxibustion combined with conventional drugs exerts superior clinical efficacy to monotherapy with conventional drugs in relieving joint pain, improving gastrointestinal symptoms, and alleviating anxiety and depression in RA patients. Its mechanism may be associated with regulating gut microbiota diversity, optimizing microbiota structure, reducing inflammatory factor levels, and improving neurotransmitter metabolism.

**【KEYWORDS】** Rheumatoid arthritis; Moxibustion; Gut microbiota; Negative emotions; Anti-inflammatory and analgesic effects

类风湿关节炎(RA)是一种慢性自身免疫性疾病,主要表现为关节滑膜炎、疼痛及功能障碍,严重时可致畸形或残疾<sup>[1]</sup>。患者常伴随晨僵、关节活动受限,并易出现焦虑、抑郁等不良情绪<sup>[2]</sup>。研究表明,约30%~60%的RA患者存在不同程度的焦虑和抑郁症状,不良情绪加重疼痛感和炎性反应且降低治疗依从性和生活质量,成为影响RA治疗效果的重要因素之一<sup>[3]</sup>。目前,RA的治疗主要依赖甲氨蝶呤、来氟米特等抗风湿药物,但其疗效有限,且长期使用可能引发肝肾损害、骨髓抑制等不良反应<sup>[4-5]</sup>。因此,探索更安全有效、能够兼顾躯体与情绪双重调节的辅助治疗方案,已成为当前研究的热

点方向。近来研究结果显示RA患者存在肠道菌群失衡、肠道屏障的破坏,促进脂多糖(LPS)入血,引发炎症反应并加速RA进展<sup>[6-7]</sup>。此外,肠道菌群还可能通过肠-脑轴影响神经递质如5-羟色胺(5-HT)代谢,参与情绪调控机制<sup>[8]</sup>。艾灸作为中医外治法,已被证实不仅可缓解RA关节肿痛,还在改善不良情绪方面具有潜力<sup>[9-10]</sup>。研究表明,艾灸“肾俞”“足三里”等穴位可调节肠道菌群,抑制炎症因子肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素6(IL-6),调节免疫反应<sup>[11-12]</sup>。然而,当前对于隔物灸通过“肠-关节轴”与“肠-脑轴”协同调节RA的病理机制尚缺乏系统研究,尤其在不良情绪干预方面的机制仍不清

晰。本研究基于调节肠道菌群、抑制炎症反应及调节神经递质的作用,探讨隔物灸对RA的整体干预机制,重点分析其在调节肠道菌群平衡、抑制炎症反应及改善不良情绪方面的作用机制,以期为RA的中医治疗提供实验依据并拓展临床干预思路。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例来源与分组

本研究于2023年3月至2024年10月在皖北煤电集团总医院(蚌埠医科大学附属皖北煤电集团总医院)康复科招募RA患者。根据前期预实验数据,观察组28个关节疾病活动度(DAS28)评分为(3.32±0.81)分,对照组为(4.12±0.90)分。采用下面两组均数比较的样本量计算公式,代入下面样本估算公式 $n = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * 2\sigma^2}{\delta^2}$ , $n$ 表示各组样本量,检验水准 $\alpha$ 为0.05, $Z$ 值为双侧, $Z_{0.05}=1.96$ 。检验效能 $1-\beta$ 为0.9故 $Z_{\beta}=1.28$ 。考虑到在试验过程中可能会出现患者的剔除、脱落或中止等情况,预估20%的脱落率,最终决定每组招募不少于35例患者,以保证每组最终至少保留28例可分析数据。采用SPSS26.0软件生成的随机数字进行简单随机分组,编号范围为1至70,并将这些随机数字与试验分组信息标注在卡片上。所有卡片被放入一个密封且不透光的文件袋中,患者按照招募的顺序抽取卡片,按照1:1的比例分为观察组和对照组。鉴于隔物灸疗法的特殊性质,无法对患者实施盲法。参与评估和统计分析的人员对分组信息不知情,而治疗执行者、统计人员与评估者之间则保持严格的三方分离。本研究在同期健康体检者中随机招募30名年龄与性别匹配的健康个体,作为正常组,用于肠道菌群等相关指标的基线比较。本研究已获得皖北煤电集团总医院伦理审查委员会的批准(伦理审批号:[2023]23号)。

### 1.2 诊断标准

根据2010年美国风湿病学会与欧洲风湿病联盟共同制定的RA诊断标准《2010年类风湿关节炎分类标准》<sup>[13]</sup>,RA的诊断评估主要包含4项要素:受累关节的数量、血清学检测结果、急性期反应物水平及症状持续时间。评分范围为0到10分,当累计分数超过6分时,即可确诊为RA。具体评分标准如下:首先,在受累关节数量方面,若仅有1个中大关节,则计0分;2~10个中大关节计1分;1~3个小关节计2分;4~10个小关节计3分;超过10个关节(至少包括1个小关节)则计5分。其次,在血清学抗体

检测中,类风湿因子(RF)或抗瓜氨酸化蛋白(ACPA)抗体中至少需有一项呈阳性才能确诊,其中RF或ACPA抗体均为阴性则计0分,至少有一项低滴度阳性计2分,至少有一项高滴度阳性计3分。第三,在滑膜炎性反应的持续时间上,若少于6周计0分,6周及以上计1分。最后,在急性期反应物方面,需至少有一项呈阳性,若C-反应蛋白(CRP)或红细胞沉降率(ESR)均在正常范围内则计0分,若CRP或ESR升高则计1分。最终,若累计评分达到或超过6分,则可确诊为RA。

### 1.3 纳入标准

患者需符合上述RA的诊断标准,并满足以下条件:①年龄应介于20~70岁之间;②疼痛视觉模拟量尺(VAS)评分 $\geq 3$ 分,同时DAS28评分 $\geq 3.2$ 分。③患者的焦虑自评量表(SAS)评分应在50分以上,而抑郁自评量表(SDS)评分需达到53分以上。④患者无意识障碍,能够配合本研究的各种操作及指标评估。⑤在过去6个月内,患者未曾口服糖皮质激素或注射生物制剂,也未参与其他临床试验。⑥参与本研究需签署知情同意书。

### 1.4 排除标准

①重度关节畸形且功能处于IV期及以上患者;②患有其他风湿性免疫性疾病的患者;③具有严重内外科疾病或恶性肿瘤者;④有严重精神疾病对治疗无法配合者;⑤进行两种以上的中医疗法者;⑥3个月内使用抗生素或益生菌类药物者;⑦有其他胃肠道疾病者。

### 1.5 剔除标准和中止标准

不符合入选标准而被误纳入的病例,或虽符合入选标准但于入选后①未按照医嘱治疗者;②治疗期间进行与本病相关2种及以上中医治疗者;③治疗期间中途退出者;④治疗期间资料不全者;⑤治疗期间患者病情出现变化(病情恶化或突发其他疾病者)

### 1.6 治疗方法

对照组:根据《中国类风湿关节炎诊断与治疗指南(2024版)》<sup>[14]</sup>结合患者病情,给予患者连续5周,每周1~2次的治疗,甲氨蝶呤片(MTX)口服(上海信谊药厂有限公司,2.5 mg/片),每次5 mg~10 mg(2~4片);叶酸片(天津力生制药股份有限公司,5 mg/片),一次10 mg(2片)。如患者对MTX不能耐受,可改用来氟米特(苏州长征-欣凯制药有限公司,10 mg/片),每次10 mg(1片),每日1次,连续5周。

观察组:在基于对照组(常规药物)治疗的基础上结合临床实际予以艾灸治疗,1个疗程5周,每周一、三、五治疗。主要施灸部位:肾俞(双侧),足三里(双侧),阿是穴(大、小关节肿痛处)。具体实施步骤如下:

隔姜灸取足三里与大、小关节肿痛处(肩、肘、腕、膝关节、掌指关节等)。操作:嘱患者坐位或仰卧位,在施灸部位涂抹适量凡士林,取新鲜姜片(直径2~3 cm、厚度2~3 mm,并在姜片以针刺数孔)置于施灸部位,将艾绒揉捏成圆锥形艾炷置于姜片上点燃,期间观察并询问患者感受及时更换艾炷,每次每穴灸3壮,以穴区皮肤潮红不起泡为宜(时间20~30 min)。

隔盐灸取肾俞(双侧)。操作:嘱患者俯卧位,取适量食盐平铺于纱布条上,将其放置肾俞(双侧),将艾绒揉捏成圆锥形艾炷(直径、高约1 cm)放于食盐上点燃,期间注意患者感受并及时更换艾炷,每次灸3壮,时间约30 min。

### 1.7 观察指标

所有观察指标于治疗前后由一位专业治疗师对临床各项指标进行评定。

#### 1.7.1 主要结局指标

采用DAS28量表<sup>[15]</sup>对患者在治疗前后的症状程度进行评估,该量表由3个部分构成:评估28个关节的压痛数、肿胀数和ESR值,评估患者28个关节的压痛和肿胀情况。评分标准如下:≤2.6分表示缓解期,>2.6且≤3.2分为低活动期,>3.2且≤5.1分为中等活动期,而>5.1分则为高活动期。

#### 1.7.1 次要结局指标

晨僵评分<sup>[16]</sup>:治疗前后患者根据自身晨僵持续时间进行评分,总分6分(无晨僵为0分,晨僵持续时间<1 h为2分,晨僵持续时间1~2 h为4分,晨僵持续时间>2 h为6分)。

VAS评分<sup>[17]</sup>:患者治疗前、后疗效进行评估,VAS为一标尺,其上标注0~10数值表示疼痛严重程度,数值越大疼痛越严重,反之数值越小,疼痛越轻。患者根据自身主观感受进行评分。

胃肠道症状分级评分量表(GSRS)<sup>[18]</sup>评分:患者治疗前、后进行胃肠道功能评估。该量表包括了腹痛、反流、消化不良、腹泻及便秘等5个症状群,共15个条目。每个条目根据症状的严重程度被分为4个等级,从0分(无症状)到4分(症状非常严重),其分数越低患者胃肠道越健康。

焦虑自评(SAS)、抑郁自评量表(SDS)<sup>[19]</sup>评分:

患者治疗前、后进行情绪状况评估。SAS量表由20个项目(紧张、害怕、惊恐)构成,分值越高焦虑倾向越明显,以50分为焦虑评定临界值。SDS量表由20个项目(情绪沮丧、失眠、易倦),分值越高抑郁倾向越明显,以50分为抑郁评定临界值。

16S rRNA基因测序检测肠道菌群组成结构及相对丰度:治疗前、后收集患者粪便后,按照制造商的说明,使用粪便DNA提取试剂盒(德国Qiagen)提取基因组DNA,提取后检测DNA浓度、纯度及完整性,确保符合下游测序要求。以提取得到的DNA为模板,采用带有条形码的引物V4F(5'-GTGTGYCAGCMGCCGCGGTAA-3')和V4R(5'-CCGACTACNVGGGTWTCTAAT-3'),使用LightCycler 480 II实时荧光定量PCR系统扩增细菌16S rRNA的V3-V4区域扩增DNA,引物的5'端包含了Illumina适配器的通用序列。将获得的PCR产物纯化,利用高度PCR导入与Illumina平台兼容的特定标签序列,构建final完整文库。在文库质量评估后,使用Illumina MiSeq测序仪对16S rRNA基因的V3-V4高变区进行测序,生成原始读取。原始读取被合并和质量变化。上述步骤由南京派赛诺基因技术有限公司完成。利用基因云在线分析工具(<https://www.genescloud.cn/home>),对各组患者肠道菌群进行α多样性、β多样性和结构组成分析。

ELISA法检测血清LPS、脂多糖结合蛋白(LBP)、TNF-α、白细胞介素1β(IL-1β)和5-HT、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)含量:收集两组患者在治疗前后清晨空腹的静脉血3 mL。将血样以3 000 r/min的速度离心10 min,离心半径为16 cm。取上清液于-80℃的冰箱以备检测。按照ELISA试剂盒(武汉基因美科技有限公司)步骤操作,使用赛默飞酶标仪Multiskan FC在405 nm波长下检测血清中LPS、LBP、TNF-α、IL-1β和5-HT、IGF-1的含量。

### 1.8 统计学方法

使用SPSS22.0统计软件对所收集的数据进行统计分析。符合正态分布且方差齐的计量资料,采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较使用t检验,多组间比较使用单因素方差分析。对于不符合正态分布的计量资料,则以中位数(上下四分位数)[ $M(Q_{25}, Q_{75})$ ]表示,并在方差不齐或呈现偏态分布的情况下,采用Wilcoxon检验进行组间比较。计数资料则以例数进行表示,组间比较使用卡方检验。关于肠道菌群差异物种的筛选,采用线性判别分析

(LEfSe)进行聚类或线性判别分析(LDA)分析,肠道菌群多样性和菌群丰度分析中,使用错误发现率(FDR,如Benjamini-Hochberg校正),避免因菌群数据维度高而导致误差积累。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义的标准。

## 2 结果

### 2.1 3组受试者一般资料比较

对照组脱落2例(未完成全部治疗),中止3例(期间进行其他方式治疗),共完成30例。治疗过程中观察组脱落3例(未完成全部治疗),剔除2例(期间进行其他方式治疗),共完成30例。纳入同时间

段正常健康受试者,3组受试者性别、年龄差异无统计学意义,观察组、对照组患者患病时长差异无统计学意义,具有可比性。见表1。

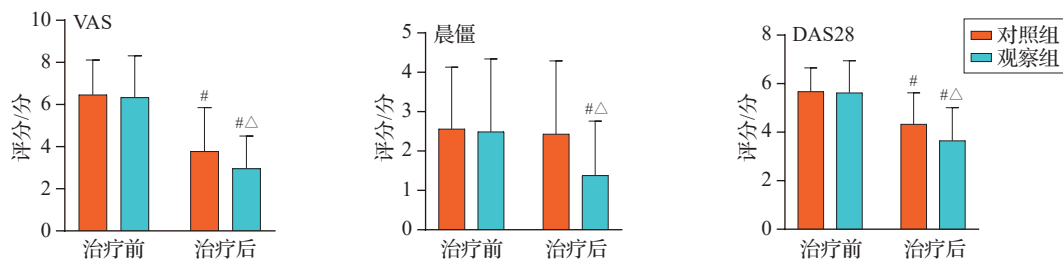
### 2.2 两组患者治疗前、后VAS、晨僵、DAS28评分比较

治疗前对照组、观察组患者VAS、晨僵、DAS28评分差异无统计学意义,具有可比性。与同组治疗前比较,治疗后对照组、观察组患者VAS、DAS28评分下降( $P < 0.05$ ),观察组晨僵症状评分下降( $P < 0.05$ )。治疗后观察组患者VAS、晨僵、DAS28评分低于对照组( $P < 0.05$ )。见图1。

表1 3组受试者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data of subjects among the 3 groups

组别	例数	性别/例		年龄/岁			病程/年		
		男	女	最小	最大	平均( $\bar{x} \pm s$ )	最短	最长	平均( $\bar{x} \pm s$ )
正常组	30	7	23	29	68	55.32 ± 8.32	0	0	0
对照组	30	6	24	26	67	54.79 ± 7.65	1	25	9.76 ± 5.10
观察组	30	5	25	27	69	55.67 ± 8.69	1	23	8.96 ± 4.60



注:VAS为视觉模拟量尺,DAS28为28个关节疾病活动度。与本组治疗前比较, $^{\#}P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较, $^{\Delta}P < 0.05$ 。

图1 两组类风湿关节炎患者治疗前、后VAS、晨僵、DAS28评分比较( $\bar{x} \pm s$ , 30例/组)

Fig. 1 Comparison of VAS, morning stiffness and DAS28 scores of patients with rheumatoid arthritis between two groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ , 30 cases/group)

### 2.3 两组患者治疗前、后GSRs评分比较

治疗前对照组、观察组患者GSRs评分差异无统计学意义,具有可比性。与同组治疗前比较,治疗后对照组、观察组患者GSRs评分下降( $P < 0.05$ )。治疗后观察组GSRs评分低于对照组( $P < 0.05$ )。见表2。

### 2.4 两组患者治疗前、后SAS、SDS评分比较

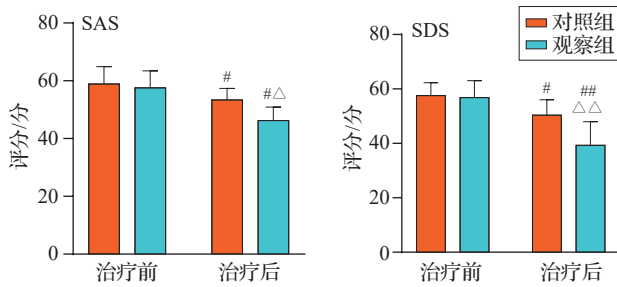
治疗前对照组、观察组患者SAS、SDS评分差异无统计学意义,具有可比性。与同组治疗前比较,治疗后对照组患者SAS与SDS评分下降( $P < 0.05, P < 0.01$ )。治疗后观察组SAS、SDS评分低于对照组( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见图2。

表2 两组类风湿关节炎患者治疗前、后GSRs评分比较

Table 2 Comparison of GSRs scores of patients with rheumatoid arthritis between two groups before and after treatment

组别	例数	GSRs评分 [ $M(Q_{25}, Q_{75})$ ,分]
对照组	30	3.2(2.5, 4.1) 2.5(1.8, 3.2) <sup>#</sup>
观察组	30	3.3(2.6, 4.2) 1.7(1.2, 2.5) <sup>#Δ</sup>

注:GSRs为胃肠道症状分级评分量表。与本组治疗前比较, $^{\#}P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较, $^{\Delta}P < 0.05$ 。

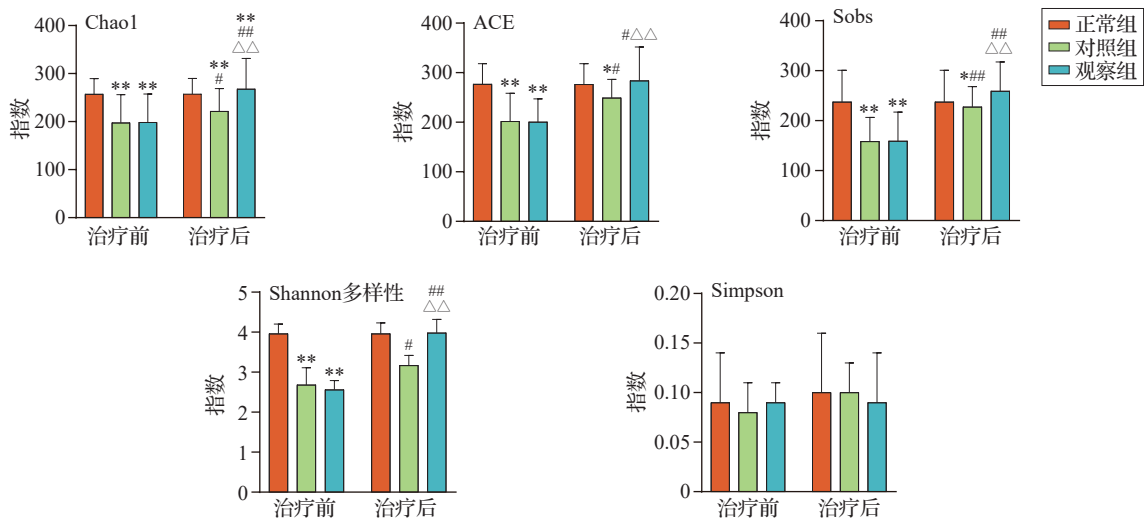


注:SAS为焦虑自评量表,SDS为抑郁自评量表。与本组治疗前比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ ,<sup>##</sup> $P<0.01$ ;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$ , $\Delta\Delta P<0.01$ 。

图2 两组类风湿关节炎患者治疗前、后SAS、SDS评分比较 ( $\bar{x}\pm s$ , 30例/组)

Fig. 2 Comparison of SAS and SDS scores of patients with rheumatoid arthritis between two groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s$ , 30 cases/group)

### 2.5 3组受试者治疗前、后肠道菌群 $\alpha$ 多样性指标



注:与同时时间点正常组比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ,<sup>\*\*</sup> $P<0.01$ ;与本组治疗前比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ ,<sup>##</sup> $P<0.01$ ;与对照组治疗后比较, $\Delta\Delta P<0.01$ 。

图3 3组受试者治疗前、后肠道菌群 $\alpha$ 多样性指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ , 30例/组)

Fig. 3 Comparison of  $\alpha$ -diversity indices of gut microbiota of subjects among 3 groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s$ , 30 cases/group)

### 2.6 3组受试者治疗前、后肠道菌群 $\beta$ 多样性指标及门、属水平差异物种分析

治疗前,正常组较观察组、对照组患者肠道菌群聚类集中且差距明显,观察组与对照组肠道菌群结构组成相近,表明样本重复性佳。治疗后,观察组较对照组肠道菌群聚类差距明显,表明两组肠道菌群结构组成有显著差异。见图4。

### 2.7 3组受试者治疗前、后肠道菌群门、属水平差异物种及拟杆菌门/厚壁菌门(F/B)比值分析

治疗前与同时时间点正常组比较,对照组、观察

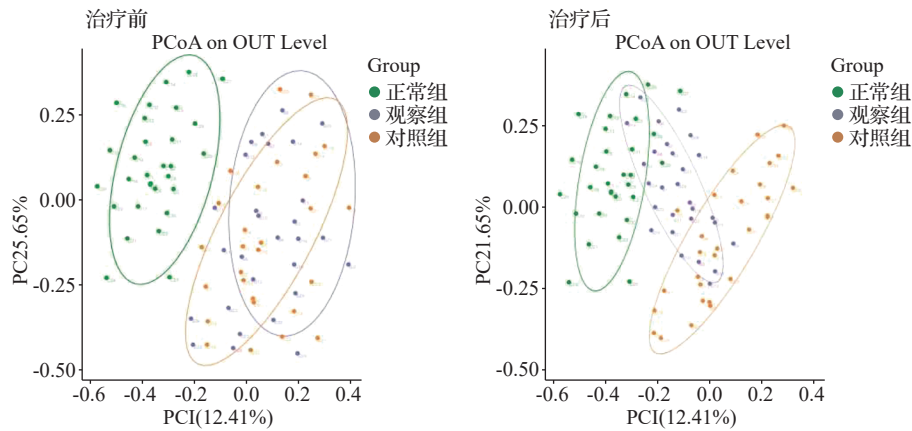
比较

治疗前与正常组比较,观察组、对照组患者肠道菌群 $\alpha$ 多样性指标 Chao1 指数、Ace 指数、Sobs 指数、Shannon 多样性指数下降( $P<0.01$ ),对照组与观察组比较差异无统计学意义,具有可比性。与同组治疗前比较,治疗后对照组和观察组 Chao1 指数、Ace 指数、Sobs 指数、Shannon 多样性指数均显著升高( $P<0.05$ , $P<0.01$ )。治疗后与正常组比较,观察组 Chao1 指数显著升高( $P<0.01$ ),Ace 指数、Sobs 指数、Shannon 多样性指数差异无统计学意义;治疗后与正常组比较,对照组 Chao1 指数、Ace 指数、Sobs 指数显著降低( $P<0.05$ ),Shannon 多样性指数差异无统计学意义。治疗后与对照组比较,观察组 Chao1 指数、Ace 指数、Sobs 指数、Shannon 多样性指数均有升高( $P<0.01$ )。Simpson 指数评分 3 组差异无统计学意义。见图 3。

组患者 F/B 比值升高( $P<0.01$ ),在门、属水平拟杆菌门(*Bacteroidota*)、变形菌门(*Proteobacteria*)、放线菌门(*Actinobacteria*)、志贺菌属(*Escherichia-Shigella*)、克雷伯氏杆菌(*Klebsiella*)相对丰度均有所升高( $P<0.05$ ),厚壁菌门(*Firmicutes*)、普氏菌属(*Prevotella*)、粪杆菌属(*Faecalibacterium*)、副拟杆菌属(*Parabacteroides*)、双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)有所下降( $P<0.05$ )。与同组治疗前比较,治疗后观察组、对照组患者 F/B 比值下降( $P<0.05$ , $P<0.01$ ),且观察组较对照组下降明显

( $P < 0.01$ ); 拟杆菌门、变形菌门、放线菌门、志贺菌属、克雷伯氏杆菌相对丰度均有所下降, 且观察组较对照组下降明显( $P < 0.01$ ); 厚壁菌门、普氏菌属、

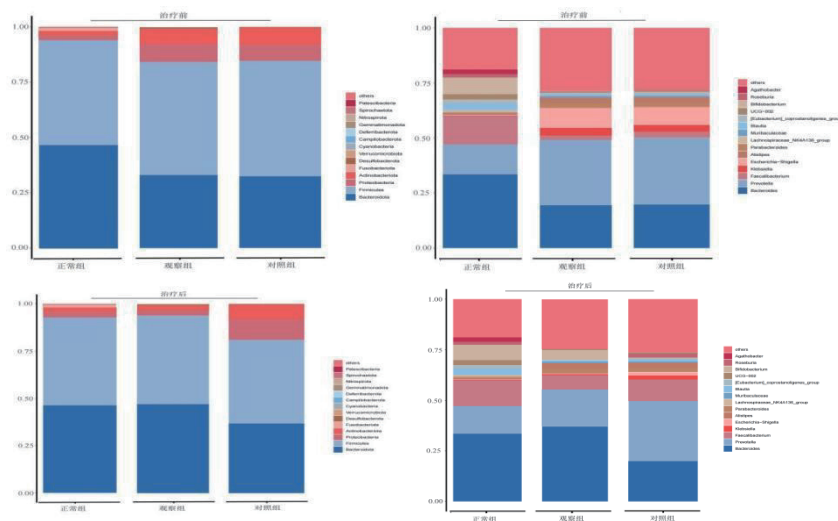
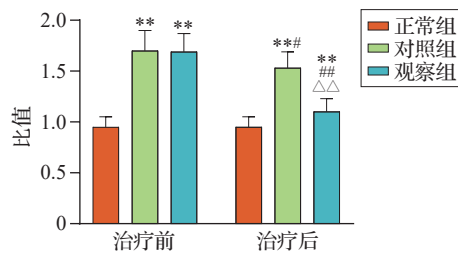
粪杆菌属、副拟杆菌属、双歧杆菌属相对丰度均升高( $P < 0.05$ ), 且观察组较对照组升高明显( $P < 0.05$ )。见图5。



注: PCoA 为主坐标分析。对照组/30例, 观察组/30例, 正常组/30例。相同颜色为相同分组, 同一组的样本距离越近, 并与其他组有明显距离, 说明分组效果好。

图4 3组受试者治疗前、后肠道菌群β多样性指标PCoA图

Fig. 4 Comparison of PCoA analysis plot of gut microbiota β-diversity indices of subjects among 3 groups before and after treatment



注: F/B 为拟杆菌门/厚壁菌门, 拟杆菌门(*Bacteroidota*)、变形菌门(*Proteobacteria*)、放线菌门(*Actinobacteria*)、厚壁菌门(*Firmicutes*)、志贺菌属(*Escherichia-Shigella*)、克雷伯氏杆菌(*Klebsiella*)(*Firmicutes*)、普氏菌属(*Prevotella*)、粪杆菌属(*Faecalibacterium*)、副拟杆菌属(*Parabacteroides*)、双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)。柱子表示样本, 不同颜色表示不同注释信息, others 表示除 Top 之外的所有物种。与同时时间点正常组比较,  $**P < 0.01$ ; 与本组治疗前比较,  $^{\#}P < 0.05$ ,  $^{\#\#}P < 0.01$ ; 与对照组治疗后比较,  $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

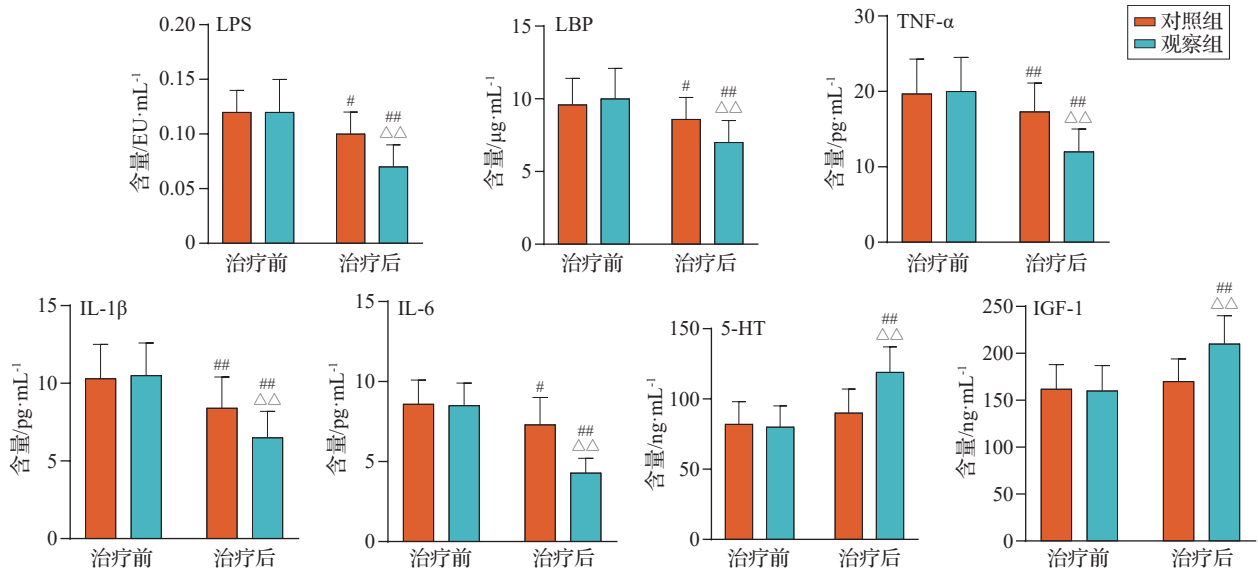
图5 3组受试者治疗前、后肠道菌群门、属水平差异物种及F/B比值比较( $\bar{x} \pm s$ , 30例/组)

Fig. 5 Comparison of differential species at phylum and genus levels of gut microbiota and F/B ratio of subjects among 3 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ , 30 cases/group)

2.8 两组患者治疗前、后血清LPS、LBP、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、5-HT、IGF-1含量比较

治疗前,两组患者血清LPS、LBP、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、5-HT、IGF-1含量无统计学差异,具有可比性。与同组治疗前比较,治疗后对照组、观察组患者血

清LPS、LBP、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6含量降低( $P < 0.05, P < 0.01$ ),且观察组低于对照组( $P < 0.01$ )。与同组治疗前比较,治疗后观察组患者血清5-HT、IGF-1含量升高( $P < 0.01$ ),且观察组高于对照组( $P < 0.01$ )。见图6。



注:LPS为脂多糖,LBP为脂多糖结合蛋白,TNF- $\alpha$ 为肿瘤坏死因子 $\alpha$ ,IL-1 $\beta$ 为白细胞介素1 $\beta$ ,IL-6为白细胞介素6,5-HT为5-羟色胺,IGF-1为胰岛素样生长因子1。LPS临床正常值参考范围: $< 0.1$  EU/mL,LBP临床正常值参考范围:5~20  $\mu$ g/mL,TNF- $\alpha$ 临床正常值参考范围: $< 8.1$  pg/mL,IL-1 $\beta$ 临床正常值参考范围: $< 5$  pg/mL,IL-6临床正常值参考范围: $< 7$  pg/mL,5-HT临床正常值参考范围:101~283 ng/mL,IGF-1临床正常值参考范围:100~300 ng/mL。

图6 两组类风湿关节炎患者治疗前、后血清LPS、LBP、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、5-HT、IGF-1含量比较( $\bar{x} \pm s, 30$ 例/组)

Fig. 6 Comparison of LPS, LBP, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, 5-HT and IGF-1 contents of patients with rheumatoid arthritis between two groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s, 30$  cases/group)

3 讨论

RA是一种以慢性滑膜炎为特征的系统性自身免疫性疾病,其发病机制涉及免疫系统紊乱、炎症因子过度表达及神经内分泌功能失调<sup>[20]</sup>。近年来研究显示,RA患者中常见焦虑、抑郁等不良情绪状态,提示该疾病不仅是单纯的免疫性疾病,更具有“心身疾病”的特征<sup>[21]</sup>。最新研究表明,肠道菌群在RA发病与进展中发挥关键作用。肠道菌群通过调节免疫系统、维护肠道屏障功能、参与神经递质合成及代谢,直接影响关节炎性反应及情绪调节功能<sup>[22]</sup>。

RA在中医学中属于“痹证”范畴,《素问·痹论》记载“风寒湿三气杂至,合而为痹也”,即RA的主要病机为正气不足,寒湿邪侵袭,痰瘀致痹。其中,脾胃为“后天之本”,肾为“先天之本”,两者共同影响机体的免疫及关节功能。研究显示艾灸“足三里”“肾俞”可以有效调节AA大鼠肠道菌群的平衡,改善关节炎性反应,缓解疼痛<sup>[11]</sup>。隔盐灸“肾俞”可补

肾兼固先天之本,增强机体的免疫力与活力<sup>[23-24]</sup>。生姜有温中补阳、散寒止痛功效,常用来祛除寒湿,隔姜灸足三里可以增强艾灸在温经通络及祛湿止痛方面的效果<sup>[25-26]</sup>。本研究依据“肠-关节轴”与“肠-脑轴”理论,在常规药物治疗基础上联合应用隔物灸干预RA患者,显示其改善关节功能和缓解症状较单纯药物治疗优势明显。并进一步探索其在调节RA患者肠道菌群、缓解炎症反应、改善情绪障碍的可能机制。

研究<sup>[27]</sup>表明,RA患者普遍存在肠道菌群紊乱及肠道屏障功能障碍,具体表现为有益菌数量显著减少,致病菌异常增殖,拟杆菌门相对丰度下降,厚壁菌门相对丰度升高,导致F/B比值升高,该比值的升高标志肠道菌群紊乱和肠道通透性增加<sup>[28]</sup>。本研究结果与之相一致,治疗前观察组与对照组RA患者F/B比值显著高于正常组,且肠道中拟杆菌门、变形菌门、放线菌门、志贺菌属、克雷伯氏菌属等产LPS的革兰阴性致病菌相对丰度升高,而厚

壁菌门内的有益菌如普氏菌属、粪杆菌属、副拟杆菌属、双歧杆菌属的丰度明显下降。RA患者菌群失衡,肠道屏障功能受损,可导致LPS等致炎因子经受损肠上皮屏障入血,引发系统性免疫激活和关节炎性反应<sup>[29-30]</sup>。研究显示,RA患者肠道内放线菌门、志贺菌属、克雷伯菌属等致病菌丰度升高,这些菌群通过激活Toll样受体4(TLR4)/NF- $\kappa$ B信号通路,诱导前炎性因子如TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 的持续表达,加剧滑膜炎性反应<sup>[31-32]</sup>。治疗后,观察组患者肠道菌群多样性显著提升,F/B比值趋于正常,血清TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 含量下降。具体表现为粪杆菌属、普氏菌属、副拟杆菌属及双歧杆菌属丰度显著上升。这些益生菌可合成短链脂肪酸,降低肠道pH值,维持屏障完整性,从而减少LPS入血、减轻系统性炎症反应<sup>[33]</sup>。除了抗炎作用,益生菌对情绪调节亦具有重要意义。研究表明,双歧杆菌、粪杆菌属等菌群与5-HT及IGF-1的合成密切相关<sup>[34-35]</sup>。其中,5-HT为重要神经递质,在调控情绪、焦虑及抑郁中发挥核心作用,而IGF-1不仅参与骨修复及软骨再生,也在神经保护中发挥关键作用<sup>[36]</sup>。RA患者常伴5-HT及IGF-1水平下降,与情绪异常、疼痛敏感性增强及病情活动度升高密切相关。

本研究结果显示,隔物灸干预后观察组患者血清5-HT与IGF-1含量显著上调,焦虑与抑郁评分显著下降,提示隔物灸可通过“肠-脑轴”改善神经内分泌状态,进而改善情绪障碍。其机制可能包括:促进益生菌增殖,增加SCFAs合成,促进色氨酸代谢与5-HT合成;激活抗炎通路,降低炎症反应相关情绪激活因子水平,增强神经-免疫稳态<sup>[37]</sup>。不良情绪不仅加剧RA病情,还显著影响患者治疗依从性与生活质量。因此,有效干预焦虑与抑郁状态对于RA的整体治疗策略至关重要。本研究所验证的隔物灸联合干预策略,通过“肠-关节轴”与“肠-脑轴”联动,体现出良好的“身心同调”治疗优势。然而,本研究亦存在一定局限性,包括治疗周期较短、部分评估指标具有主观性。未来研究应扩大样本量,进行多中心临床试验,并结合宏基因组学、代谢组学及转录组学等多组学技术,进一步探讨艾灸在“肠-关节轴”及“肠-脑轴”中的作用机制与分子调控网络。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突。

## 参考文献

- [1] SMOLEN J S. Insights into the treatment of rheumatoid arthritis: a paradigm in medicine [J]. *J Autoimmun*, 2020, 110: 102425.
- [2] BROCK J, BASU N, SCHLACHETZKI J C M, et al. Immune mechanisms of depression in rheumatoid arthritis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2023, 19(12): 790-804.
- [3] ZHOU T T, SUN J J, TANG L D, et al. Potential diagnostic markers and therapeutic targets for rheumatoid arthritis with comorbid depression based on bioinformatics analysis [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1007624.
- [4] ZHAO Z X, HUA Z L, LUO X Y, et al. Application and pharmacological mechanism of methotrexate in rheumatoid arthritis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 150: 113074.
- [5] SZANTO E. Low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis: effect and tolerance. An open trial and a double-blind randomized study [J]. *Scand J Rheumatol*, 1986, 15(2): 97-102.
- [6] ZHAO T, WEI Y Y, ZHU Y Y, et al. Gut microbiota and rheumatoid arthritis: from pathogenesis to novel therapeutic opportunities [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1007165.
- [7] AGUS A, PLANCHAIS J, SOKOL H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease [J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 23(6): 716-724.
- [8] MA J X, WANG R, CHEN Y X, et al. 5-HT attenuates chronic stress-induced cognitive impairment in mice through intestinal flora disruption [J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 23.
- [9] 梁慧, 朱艳, 张敏, 等. 艾灸对佐剂性关节炎大鼠膝关节滑膜细胞超微结构及血清细胞因子的影响 [J]. *中国针灸*, 2023, 43(3): 317-321.  
LIANG H, ZHU Y, ZHANG M, et al. Effects of moxibustion on the ultrastructure of synovial cells of knee joint and serum cytokines in adjuvant arthritis rats (in Chinese) [J]. *Chinese Acupuncture & Moxibustion*, 2023, 43(3): 317-321.
- [10] 汪雪, 武平, 罗云, 等. 艾灸治疗类风湿关节炎及对相关负性情绪的影响 [J]. *中国针灸*, 2022, 42(11): 1221-1225, 1232.  
WANG X, WU P, LUO Y, et al. Moxibustion for rheumatoid arthritis and its effect on related negative emotions (in Chinese) [J]. *Chinese Acupuncture & Moxibustion*, 2022, 42(11): 1221-1225, 1232.
- [11] 朱艳, 张敏, 赵晨. 艾灸“足三里”“肾俞”对佐剂性关节炎大鼠肠道菌群的影响 [J]. *中国针灸*, 2021, 41(10): 1119-1125.  
ZHU Y, ZHANG M, ZHAO C. Effect of moxibustion at “Zusanli” (ST36) and “Shenshu” (BL23) on intestinal flora in adjuvant arthritis rats (in Chinese) [J]. *Chinese Acupuncture & Moxibustion*, 2021, 41(10): 1119-1125.
- [12] 赵彩娇, 谌桑妮, 李鑫, 等. 艾灸“足三里”对衰老大鼠氧化应激和肠道菌群的影响 [J]. *中国针灸*, 2024, 44(3): 303-308.  
ZHAO C J, CHEN S N, LI X, et al. Effects of moxibustion at “Zusanli” (ST36) on oxidative stress and intestinal flora in aging rats (in Chinese) [J]. *Chinese Acupuncture & Moxibustion*, 2024, 44(3): 303-308.
- [13] ALETAHA D, NEOGI T, SILMAN A J, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative [J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(9): 2569-2581.
- [14] 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心北京协和医院, 中国医师协会风湿免疫专科医师分会, 中国康复医学会风湿免疫病康复专业委员会, 等. 2024中国类风湿关节炎诊疗指南 [J]. *中华内科杂志*, 2024, 63(11): 1059-1077.

- National Clinical Research Center for Skin and Immunological Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Chinese College of Rheumatology and Immunology Physicians, Chinese Association of Rehabilitation Medicine, Rheumatology and Immunology Rehabilitation Professional Committee, et al. 2024 Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis (in Chinese) [J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2024, 63(11): 1059-1077.
- [15] VAN RIEL P L C M, RENSKERS L. The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis [J]. Clin Exp Rheumatol, 2016, 34(5 Suppl 101): S40-S44.
- [16] 曾小峰, 邹和建. 风湿免疫内科学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2021.  
ZENG X F, ZOU H J. Rheumatology and clinical immunology (in Chinese)[M]. 3<sup>rd</sup> edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2021.
- [17] 谭冠先. 疼痛诊疗学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2011.  
TAN G X. Pain diagnosis and treatment (in Chinese)[M]. 3<sup>rd</sup> edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011.
- [18] SVEDLUND J, SJÖDIN I, DOTEVALL G. GSRs: a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease[J]. Dig Dis Sci, 1988, 33(2): 129-134.
- [19] CHENG L, GAO W J, XU Y, et al. Anxiety and depression in rheumatoid arthritis patients: prevalence, risk factors and consistency between the Hospital Anxiety and Depression Scale and Zung's Self-rating Anxiety Scale/Depression Scale [J]. Rheumatol Adv Pract, 2023, 7(3): rkad100.
- [20] SMOLEN J S, ALETAHA D, BARTON A, et al. Rheumatoid arthritis [J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4: 18001.
- [21] 王建东, 阎小萍. 心身同治法治疗类风湿关节炎伴发抑郁症 27 例临床观察[J]. 中医杂志, 2013, 54(13): 1131-1134.  
WANG J D, YAN X P. Clinical observation on psychosomatic therapy for depression in 27 rheumatoid arthritis patients (in Chinese) [J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2013, 54(13): 1131-1134.
- [22] MENG Q T, LIN M N, SONG W Q, et al. The gut-joint axis mediates the TNF-induced RA process and PBMT therapeutic effects through the metabolites of gut microbiota [J]. Gut Microbes, 2023, 15(2): 2281382.
- [23] 廖晨希, 武平, 代静杨, 等. 艾灸治疗类风湿关节炎的思考 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(28): 222.  
LIAO C X, WU P, DAI J Y, et al. Thoughts on moxibustion treatment of rheumatoid arthritis (in Chinese) [J]. World Latest Medicine Information, 2019, 19(28): 222.
- [24] 周海忆, 何斯怡, 韩瑞芳, 等. 不同穴位艾灸对薄型子宫内膜的修复作用研究[J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(12): 50-58.  
ZHOU H Y, HE S Y, HAN R F, et al. Reparative effects of moxibustion at different acupoints on thin endometrium (in Chinese) [J]. Chinese Journal of Comparative Medicine, 2024, 34(12): 50-58.
- [25] 林玉芳, 金肖青, 诸剑芳, 等. 隔姜灸治疗慢性疲劳综合征及对患者肠道菌群的影响[J]. 中国针灸, 2021, 41(3): 269-274.  
LIN Y F, JIN X Q, ZHU J F, et al. Ginger-separated moxibustion for chronic fatigue syndrome and its effect on intestinal flora (in Chinese) [J]. Chinese Acupuncture & Moxibustion, 2021, 41(3): 269-274.
- [26] TINGTING M A, JIE W U, YANG L J, et al. Ginger-indirect moxibustion plus acupuncture versus acupuncture alone for chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial[J]. J Tradit Chin Med, 2022, 42(2): 242-249.
- [27] PENG Y H, HUANG Y R, LI H, et al. Associations between rheumatoid arthritis and intestinal flora, with special emphasis on RA pathologic mechanisms to treatment strategies [J]. Microb Pathog, 2024, 188: 106563.
- [28] JIANG H, LIU S, CHANG C, et al. Non-invasive ventilation restores the gut microbiota in rats with acute heart failure[J]. Heliyon, 2024, 10(15): e35239.
- [29] CAO Y, CHEN J J, XIAO J, et al. Butyrate: a bridge between intestinal flora and rheumatoid arthritis [J]. Front Immunol, 2024, 15: 1475529.
- [30] RYU J K, KIM S J, RAH S H, et al. Reconstruction of LPS transfer cascade reveals structural determinants within LBP, CD14, and TLR4-MD2 for efficient LPS recognition and transfer[J]. Immunity, 2017, 46(1): 38-50.
- [31] 李金益, 宋敏, 田杰祥, 等. 肠道菌群稳态失衡与类风湿关节炎发病的相关性研究进展[J]. 风湿病与关节炎, 2023, 12(2): 61-65.  
LI J Y, SONG M, TIAN J X, et al. Progress in the research on the relationship between the imbalance of intestinal microflora and the pathogenesis of rheumatoid arthritis (in Chinese)[J]. Rheumatism and Arthritis, 2023, 12(2): 61-65.
- [32] 陈庆娜, 刘彦洁, 李良霄, 等. 类风湿关节炎合并肺间质疾病患者 Treg/Th17 免疫失衡与肠道菌群变化的关系[J]. 西部医学, 2024, 36(5): 760-765.  
CHEN Q N, LIU Y J, LI L X, et al. Study on the relationship between Treg/Th17 immune imbalance and intestinal microflora in patients with rheumatoid arthritis complicated with pulmonary interstitial disease (in Chinese) [J]. Medical Journal of West China, 2024, 36(5): 760-765.
- [33] DE LA CUESTA-ZULUAGA J, MUELLER N T, ÁLVAREZ-QUINTERO R, et al. Higher fecal short-chain fatty acid levels are associated with gut microbiome dysbiosis, obesity, hypertension and cardiometabolic disease risk factors [J]. Nutrients, 2018, 11(1): 51.
- [34] WANG Y, LI N, YANG J J, et al. Probiotics and fructooligosaccharide intervention modulate the microbiota-gut brain axis to improve autism spectrum reducing also the hyper-serotonergic state and the dopamine metabolism disorder [J]. Pharmacol Res, 2020, 157: 104784.
- [35] SIBILLE E, SU J, LEMAN S, et al. Lack of serotonin1B receptor expression leads to age-related motor dysfunction, early onset of brain molecular aging and reduced longevity[J]. Mol Psychiatry, 2007, 12(11): 1042-1056.
- [36] FAYYAZ I, KHALIQ S, BANO F, et al. Genetic polymorphism and serum levels of insulin like growth factor-1 (Igf-1) in patients of rheumatoid arthritis[J]. Pak J Med Sci, 2023, 39(3): 764-768.
- [37] MENEES K B, OTERO B A, TANSEY M G. Microbiome influences on neuro-immune interactions in neurodegenerative disease[J]. Int Rev Neurobiol, 2022, 167: 25-57.

收稿日期:2025-04-04 修回日期:2025-05-03