

桂枝芍药知母汤联合甲氨蝶呤治疗寒热错杂型类风湿关节炎 41 例临床观察

李杰辉¹, 林焱斌², 余光书², 张寿雄¹, 刘友瑛¹, 许宏滨¹

【摘要】目的: 观察桂枝芍药知母汤联合甲氨蝶呤治疗寒热错杂型类风湿关节炎的临床疗效和安全性。方法: 将 82 例寒热错杂型活动期类风湿关节炎患者随机分为治疗组和对照组, 每组 41 例。对照组口服甲氨蝶呤治疗, 治疗组在对照组治疗基础上加用桂枝芍药知母汤治疗, 2 组均根据疼痛程度酌情使用塞来昔布胶囊。2 组均以 12 周为 1 个疗程。观察 2 组中医证候疗效、实验室指标及 DAS28-ESR 积分。结果: 治疗组脱落 1 例, 显效 10 例, 有效 28 例, 无效 2 例, 总有效率为 95.00%; 对照组脱落 2 例, 显效 6 例, 有效 18 例, 无效 15 例, 总有效率为 61.54%。2 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组患者 C-反应蛋白、红细胞沉降率、类风湿因子、免疫球蛋白 (IgG、IgA、IgM) 水平及 DAS28-ESR 积分较治疗前均明显降低 ($P < 0.05$), 且治疗组低于对照组 ($P < 0.05$)。在塞来昔布胶囊使用的数量、天数及不良反应发生率方面, 治疗组均明显少于对照组 ($P < 0.05$)。结论: 桂枝芍药知母汤联合甲氨蝶呤治疗寒热错杂型活动期类风湿关节炎, 能进一步改善患者实验室指标及关节功能, 减轻疼痛, 临床疗效与安全性更优。

【关键词】 关节炎, 类风湿; 寒热错杂型; 桂枝芍药知母汤; 甲氨蝶呤; 塞来昔布; 临床疗效

doi:10.3969/j.issn.2095-4174.2019.02.006

Clinical Observation on Treating 41 Cases of Rheumatoid Arthritis of Mixed Heat and Cold Type with Guizhi Shaoyao Zhimu Tang (桂枝芍药知母汤) Combined with Methotrexate

LI Jie-hui, LIN Yan-bin, YU Guang-shu, ZHANG Shou-xiong, LIU You-ying, XU Hong-bin

【ABSTRACT】 Objective: To observe the clinical efficacy and safety of Guizhi Shaoyao Zhimu Tang (桂枝芍药知母汤) combined with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis of mixed cold and heat type. **Methods:** Eighty-two patients with rheumatoid arthritis of mixed cold-heat type in active stage were randomly divided into a treatment group and a control group, forty-one cases in each group. The control group was treated with methotrexate, while the treatment group was given Guizhi Shaoyao Zhimu Tang on the basis of the treatment for the control group. Celecoxib capsules were used in both groups in terms of the degree of pain. The two groups were treated for twelve weeks as a course. The curative effect of TCM syndromes, laboratory indexes and DAS28-ESR scores were observed in both groups. **Results:** In the treatment group, there were one case of abscission, 10 cases of marked effect, 28 cases of effective and 2 cases of ineffective, and the total effective rate was 95.00%. In the control group, there were 2 cases of abscission, 6 cases of marked effect, 18 cases of effective and 15 cases of ineffective, and the total effective rate was 61.54%. There was a significant difference between the two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, rheumatoid factor, immunoglobulin (IgG, IgA and IgM) and DAS28-ESR scores in the two groups were significantly lower than those before

基金项目: 福建省卫生系统中青年骨干人才培养项目 (2014-ZQN-JC-34)

作者单位: 1. 福建中医药大学, 福建 福州 350122; 2. 厦门大学附属福州第二医院, 福建 福州 350007

通信作者: 林焱斌 福建省福州市仓山区上藤路 47 号, liyanb32@139.com, 13860603823

treatment ($P < 0.05$), and the treatment group was lower than the control group ($P < 0.05$). The number, days and incidence of adverse reactions of celecoxib capsules in the treatment group were significantly less than

those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Guizhi Shaoyao Zhimu Tang combined with methotrexate can further improve the laboratory indicators and joint function of patients with rheumatoid arthritis of mixed cold-heat type in active stage, alleviate pain, and have better clinical efficacy and safety.

【Keywords】 arthritis, rheumatoid; mixed cold and heat type; Guizhi Shaoyao Zhimu Tang (桂枝芍药知母汤); methotrexate; celecoxib; clinical efficacy

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种病因不明的以反复多关节滑膜炎为特征的慢性、全身性自身免疫性疾病。其发病率约为 1.0%^[1], 临床主要表现为关节疼痛、肿胀, 严重者出现骨质破坏, 造成关节畸形, 活动障碍, 多呈周围性、对称性分布, 病情反复, 迁延不愈^[2], 患病 10 年致残率约 60%, 30 年致残率则高达 90%^[3], 有“不死的癌症”之称。目前, 西药是临床治疗的主要手段, 包括改善病情抗风湿药 (DMARDs)、糖皮质激素、非甾体抗炎药 (NSAIDs) 及生物制剂等, 但因存在不同程度的不良反应, 长期应用其安全性仍有待进一步探究^[4]。我国中医药临床应用具有悠久的历史, 现代基础及临床研究也促进了其疗效的不断提升。笔者采用桂枝芍药知母汤联合常规西药治疗 RA 患者 41 例, 现总结报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取 2014 年 6 月至 2017 年 6 月在厦门大学附属福州第二医院住院治疗的寒热错杂型活动期 RA 患者 82 例, 按照随机数字表法分为治疗组和对照组, 每组 41 例。治疗组男 9 例, 女 32 例; 年龄 45 ~ 70 岁, 平均 (59.43 ± 9.69) 岁; 病程 4 ~ 12 年, 平均 (6.64 ± 2.65) 年。对照组男 11 例, 女 30 例; 年龄 43 ~ 69 岁, 平均 (58.36 ± 9.15) 岁; 病程 3 ~ 12.5 年, 平均 (6.18 ± 2.53) 年。2 组患者在性别、年龄、病程等方面比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究通过厦门大学附属福州第二医院医学伦理委员会批准。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 按照 2009 年美国风湿病学会 (ACR) 及 2010 年欧洲抗风湿病联盟 (EULAR) 修定的 RA 分类标准^[5]。

1.2.2 中医证型标准 按照《中药新药临床研究指导原则》^[6] 及《实用中医风湿病学》^[7] 中对 RA 的诊断, 属于寒热错杂型: 主症为关节肿痛, 触之发热或不热, 畏寒或发热; 次症为舌苔黄白相

间, 全身热象不明显, 脉弦数。

1.3 纳入标准 符合上述西医诊断标准和中医证型标准; 无相关药物使用禁忌证; 近 1 个月未接受其他影响药品评价的治疗; 患者自愿且签署知情同意书。

1.4 排除标准 残疾等丧失正常活动能力者; 重叠其他风湿病者; 合并严重脏器疾病者; 有严重精神疾病不能配合治疗者; 妊娠或哺乳期妇女; 合并严重消化性溃疡者。

2 方法

2.1 治疗方法 对照组口服甲氨蝶呤片 (上海信谊药厂有限公司, 国药准字 H31020644, 规格 2.5 mg), 每次 7.5 mg, 每周 1 次; 塞来昔布胶囊 (辉瑞制药有限公司, 国药准字 J20140072, 规格 0.1 g), 每次 0.1 g, 按需给药 (关节疼痛时服用, 疼痛缓解停药)。治疗组在对照组治疗基础上加服桂枝芍药知母汤 (药物组成: 桂枝 15 g、知母 10 ~ 15 g、芍药 10 ~ 30 g、麻黄 10 g、生姜 10 g、防风 10 g、白术 10 g、制附子 10 ~ 30 g、甘草 10 g), 所用中药饮片均由康美药业提供, 为同一批号, 并统一煎煮, 真空袋包装, 每剂 2 袋, 每袋 200 mL, 每次 1 袋, 每日早、晚饭后温服。2 组均以 12 周为 1 个疗程。

2.2 观察指标 观察 2 组治疗前后实验室指标, 包括红细胞沉降率 (ESR)、C-反应蛋白 (CRP)、类风湿因子 (RF)、免疫球蛋白 (IgA、IgG、IgM)。参照国际 28 处关节疼痛活动性评估标准^[7], 检查 2 组患者治疗前后的肿胀关节数 (S), 压痛关节数 (T), 根据公式计算得出 DAS28-ESR 积分。观察 2 组塞来昔布胶囊的使用数量及治疗天数。观察 2 组患者治疗第 0, 6, 12 周的安全性评价指标: 血常规、尿常规、便常规、肝肾功能及心电图检查。观察 2 组不良反应发生情况。

2.3 中医证候疗效评定标准 观察 2 组患者治疗前后的中医证候: 关节疼痛、肿胀、发热或发冷、

压痛、屈伸不利，口渴，汗出，恶寒发热，肢体不温，腰膝酸软，晨僵。按照 2002 版《中药新药临床研究指导原则》^[6] 中症状量化评分标准进行证候积分统计并做中医证候疗效评定。临床痊愈：中医症状、体征消失或基本消失，证候积分减少 95%。显效：中医症状、体征明显改善，证候积分减少 70% ~ < 95%。有效：中医症状、体征有所改善，证候积分减少 30% ~ < 70%。无效：中医症状、体征无明显改善，甚或加重，证候积分减少 < 30%。计算公式 = [(治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分] × 100%。

2.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，根据是否符合正态分布，采用成组 *t* 检验或者秩和检验；计数资料采用 χ^2 检验；等级资料比较采用 Ridit 分析。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 脱落情况 在研究过程中，治疗组有 1 例患者因工作调动无法按时来院随访而脱落，对照组有 2 例患者因联合生物制剂治疗而退出。

3.2 2 组患者中医证候疗效比较 治疗组总有效率为 95.00%，显著高于对照组的 61.54%，2 组比较，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 2 组 RA 患者中医证候疗效比较 例

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率 (%)
治疗组	40	0	10	28	2	95.00 ¹⁾
对照组	39	0	6	18	15	61.54

注 与对照组比较，1) *P* < 0.05

3.3 2 组患者治疗前后实验室指标及 DAS28-ESR 积分比较 治疗后，2 组实验室指标及 DAS28-ESR 积分较治疗前均改善 (*P* < 0.05)，且治疗组较对照组改善明显 (*P* < 0.05)。见表 2。

3.4 2 组患者塞来昔布胶囊使用情况比较 治疗组塞来昔布胶囊总用量 (2810.72 ± 484.23) mg，总用时 (16.42 ± 4.33) d；对照组塞来昔布胶囊总用量

(3968.25 ± 625.28) mg，总用时 (22.73 ± 8.86) d。2 组塞来昔布胶囊用量及用药天数比较，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。

3.5 安全性评价 所有研究对象各项安全性指标均未见明显异常，2 组治疗方案均安全可靠。

3.6 2 组患者不良反应情况 治疗过程中，治疗组出现 1 例胃脘胀闷，继续服用中药 5 ~ 7 d 后症状缓解，2 例口腔溃疡，1 周内均自行缓解，不良反应发生率为 7.50%。对照组有 4 例出现恶心欲呕，予对症处理后症状缓解，1 例胃脘胀闷及 1 例口腔溃疡，休息后均自行缓解，不良反应发生率为 15.38%。2 组比较，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。

4 讨论

RA 是临床常见的自身免疫性疾病之一，致残率高，易反复，且常涉及多器官、多系统，可严重影响患者的生活质量^[1]。其治疗目的是缓解病情进展、减轻关节炎症反应、保持关节活动度^[8]。目前，临床治疗 RA 的方法较多，但尚缺乏特异有效的防治手段。在西药治疗中，DMARDs 虽对关节肿痛无直接治疗作用，但对关节炎病变发展有一定延缓作用，其中甲氨蝶呤是目前治疗 RA 的首选药物^[9]，具有较好的耐受性，但存在胃肠道反应、肝肾功能损害、白细胞和血小板减少等不良反应。荟萃分析显示，相较于甲氨蝶呤联合一种靶向生物制剂，3 种传统 DMARDs (甲氨蝶呤 + 柳氮磺吡啶 + 羟氯喹) 联合应用对疾病活动度能有更好的控制效果^[10]。糖皮质激素用于急性期可迅速抑制炎症反应，延缓 RA 早期关节破坏，常与 DMARDs 联合应用。但该类药不良反应多，停药后易复发^[11]。NSAIDs 仅能减轻患者的临床症状，且须加用 DMARDs 才能尽早有效控制病情^[12]。生物制剂通过阻断关键炎症介质或参与调节免疫应答，可有效缓解症状，预防关节破坏，是临床一大突破；但存在过敏和感染等风险，且价格昂贵，长期使用无疑加重患者经济负担^[13]。目前，西药治

表 2 2 组 RA 患者治疗前后 ESR、CRP、RF、IgA、IgG、IgM 水平及 DAS28-ESR 积分比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	时间	ESR (mm · h ⁻¹)	CRP (mg · L ⁻¹)	RF (IU · mL ⁻¹)	IgA (g · L ⁻¹)	IgG (g · L ⁻¹)	IgM (g · L ⁻¹)	DAS28-ESR 积分(分)
治疗组	40	治疗前	70.32 ± 11.64	55.22 ± 12.93	225.11 ± 24.78	5.48 ± 1.72	28.62 ± 1.29	8.28 ± 0.47	6.72 ± 0.76
		治疗后	17.43 ± 1.69 ¹⁾²⁾	11.55 ± 6.52 ¹⁾²⁾	65.32 ± 13.01 ¹⁾²⁾	2.25 ± 1.09 ¹⁾²⁾	11.65 ± 1.37 ¹⁾²⁾	3.12 ± 1.09 ¹⁾²⁾	3.56 ± 0.88 ¹⁾²⁾
对照组	39	治疗前	69.77 ± 11.27	54.38 ± 12.65	223.92 ± 25.21	5.56 ± 1.53	28.83 ± 1.36	8.46 ± 0.42	6.69 ± 0.81
		治疗后	27.49 ± 2.46 ¹⁾	19.83 ± 5.33 ¹⁾	82.20 ± 15.89 ¹⁾	3.76 ± 1.48 ¹⁾	16.35 ± 1.44 ¹⁾	4.20 ± 1.41 ¹⁾	4.73 ± 0.79 ¹⁾

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

疗能有效改善 RA 病情, 缓解患者症状。本研究显示, 对照组治疗后 ESR、CRP、RF、IgA、IgG、IgM 等水平均较治疗前改善, 关节疼痛、肿胀及活动障碍均得到缓解; 但仍存在一定局限性, 对照组治疗过程中, 需联合应用以控制症状的 NSAIDs 使用量更大, 并且不良反应发生率更高, 主要与胃肠道不耐受有关。

RA 属中医学“痹证”范畴, 又属“尪痹”“历节”“鹤膝风”等。《景岳全书》曰: “盖痹者, 闭也, 以气血为邪所闭, 不得通行而为病也。”可见气血凝滞, 经脉不通多为痹证致病基础。《素问·痹论篇》云: “风寒湿三气杂至, 合而为痹, 其风气胜者为行痹, 寒气胜者为痛痹, 湿气胜者为着痹也。”即风寒湿邪杂合侵袭, 阻遏经络气血, 可成痹证; 而《冯氏锦囊秘录》就此作了补充——“《经》言: 止有风寒湿三痹, 此更有热者, 盖郁久成热, 热在三气之内变生耳”。《素问》亦云: “其热者, 阳气多, 阴气少, 病气胜, 阳遭阴, 故为痹热。”说明除风寒湿三邪外, 热邪亦致痹。热之何来, 可为外之热邪; 可为脏腑移热, 复遇他邪客搏经络, 郁而化热; 亦可为素体阳气盛, 与病气相引, 耗伤内阴而生热。热邪耗气伤阴, 闭阻经脉, 而发为痹证。然“营卫之气, 亦令人痹乎? ……逆其气则病, 从其气则愈”, 进一步强调了痹证的发生与营卫之气顺逆与否密切相关。若营卫不和, 腠理疏松, 则外邪易袭, 致气血凝滞, 脉络不畅, 而发为痹证; 若营卫之气分行其道, 各司其职, 则“正气存内, 邪不可干”。故又云: “不与风寒湿气合, 故不为痹。”林佩琴在《类证治裁》中也对此作了补充“诸痹……由营卫先虚, 腠理不密, 风寒湿乘虚内袭, 正气为邪所阻……久而成痹”, 即营卫不固, 感邪日久, 渐次伤正亦可为痹。可见, 外邪侵袭、正气亏虚、气血瘀滞是 RA 的主要病机, 其中正气亏虚是内在因素, 而往往以营卫不和首当其冲; 外邪侵袭是外在因素, 而以风、寒、湿、热多见。虚实并见, 寒热错杂, 表里皆病是其主要特征。因此, RA 在治法上应以活血通络、祛邪扶正、调和营卫为基础。在《伤寒杂病论》中, 张仲景根据痹证的不同方证创立了诸多名方, 其中, 《金匱要略·中风历节病脉证并治第五篇》基于营卫不和致痹理论创立了桂枝芍药知母汤, 其方证“诸肢节疼痛, 身体羸, 脚肿如脱, 头眩, 短气, 温温欲吐, 桂枝芍药知母汤

主之”。此为久痹历节之证, 乃病久正虚, 风寒湿侵入筋骨关节, 营卫不利, 气血凝涩所致, 以身体瘦弱, 关节肿大、变形、剧烈疼痛, 头晕气短为特征。因风寒湿侵入日久, 有渐次化热伤阴之象, 除原文所述症状外, 尚应有发热, 故用桂枝芍药知母汤祛风除湿、温经散寒、滋阴清热。方中桂枝为君, 能通阳, 可祛风寒、通经脉, 调营卫; 知母滋阴润燥, 又清热泻火, 使清热不伤正, 滋阴不恋邪; 芍药养血活血, 缓急止痛, 与知母共为臣药, 防辛燥之剂伤阴过甚; 麻黄辛温开散, 宣腠理, 给邪以出路; 生姜温中止呕, 解肌散寒, 助麻黄散邪外出。防风胜湿祛风, 散一身之风邪; 白术培土益气以燥湿, 除一身之湿邪; 附子温经通络, 散一身之寒邪; 三药合用, 共治痹证之外因。甘草健脾和中, 调和诸药, 与桂枝、芍药相伍, 取桂枝汤证伤寒表虚之意, 解肌发表, 调和营卫, 使气血和畅, 共治痹证之内因。本方着眼全局, 诸药合用, 既祛风湿, 除寒热, 又调营卫, 和气血, 表里兼顾, 且不忘扶正, 兼顾脏腑, 虚实皆疗。言其治法, 则汗、清、温、补、和五法并施, 虽一方, 而桂枝汤、麻黄加术汤、桂枝附子汤、甘草桂枝汤数方之意俱焉, 清·李昉于《金匱要略广注》称桂枝芍药知母汤“诚治历节病之圣方也”, 实不为过。

本研究中, 治疗组在常规西药治疗基础上加用桂枝芍药知母汤, 对降低 ESR、CRP 炎症指标及 RF、IgG、IgA、IgM 免疫指标有促进作用, 在改善关节疼痛、肿胀及活动障碍评分上均优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。因此, 桂枝芍药知母汤改善 RA 病情活动性, 控制其进展具有良好作用, 这与既往研究一致^[8]。大量基础研究表明, 桂枝芍药知母汤可通过调节多个交联靶分子及多条信号通路扭转炎症-免疫系统失衡, 调节滑膜细胞增殖和凋亡, 从而发挥治疗 RA 的作用^[14-15]。这可能是本方治疗 RA 取得良好疗效的重要机制之一。在中医症状总积分、中医证候疗效方面, 桂枝芍药知母汤也充分发挥了中医整体观念的独特优势, 其对中医证候的改善有效率达 95.00%, 明显缓解了患者恶寒发热、肢体不温、腰膝酸软等主观不适, 提高患者的生活质量; 并且减少了 NSAIDs 的使用, 降低治疗过程中不良反应的发生率。在安全性评价指标观测上, 2 组患者均未发现明显异常, 治疗期间表现出良好的安全性和耐受性; (下转第 42 页)

- [3] 庞学丰,唐丽萍,冯玉青,等.止痛祛风汤对大鼠急性痛性关节炎影响的实验研究[J].风湿病与关节炎,2012,1(3):50-52.
- [4] 庞学丰,王思超,蒙宇华,等.止痛祛风汤对急性痛性关节炎大鼠血清IL-6、IL-8的影响[J].风湿病与关节炎,2017,6(5):8-10.
- [5] 李航,张冲,王莹,等.黄芪总黄酮对小鼠佐剂性关节炎的治疗作用[J].安徽农业科学,2015,43(27):77-78.
- [6] 王红丽,管俊,冯静,等.桑寄生总黄酮对大鼠佐剂关节炎模型的影响[J].世界中医药,2018,13(4):799-802.
- [7] 韦贤,王金妮,李振中,等.五色梅总黄酮治疗I型胶原诱导大鼠关节炎及其机制[J].医药导报,2015,34(2):189-192.
- [8] 周林,陈彦琳,杜杰,等.UV测定麸炒枳壳中总黄酮含量[J].中国现代中药,2009,11(10):20-21.
- [9] 董绍雯.UV法测定罗银胶囊中总黄酮的含量[J].江西中医药,2012,43(5):66-68.
- [10] 匡海学.中药化学[M].北京:中国中医药出版社,2004:154-160.
- [11] 李国政,肖扬.枳壳黄酮药理学研究进展[J].山西中医,2017,33(11):59-62.

收稿日期:2018-07-24;修回日期:2018-11-01

(上接第34页)但本研究中,患者用药时间及观测时间仅为12周,远期效果及安全性有待进一步研究。

综上所述,桂枝芍药知母汤联合常规西药治疗寒湿错杂型活动期RA,能安全、有效地改善患者关节功能,促进相关实验室指标的恢复,值得临床推广。

5 参考文献

- [1] 孙玥,刘健,方利,等.604例类风湿关节炎患者的焦虑抑郁情绪及相关性研究[J].风湿病与关节炎,2016,5(9):9-15.
- [2] BAJRAKTARI IH,REXHEPI S,BERISHA I,et al.Prevalence of asymptomatic arterial hypertension and its correlation with inflammatory activity in early rheumatoid arthritis[J].Open Access Maced J Med Sci,2017,5(5):641-644.
- [3] AVOUAC J,MEUNE C,CHENEVIER-GOBEAUX C,et al.Inflammation and disease activity are associated with high circulating cardiac markers in rheumatoid arthritis independently of traditional cardiovascular risk factors[J].J Rheumatol,2014,41(2):248-255.
- [4] 张锦花,殷海波,石白.类风湿关节炎的病因病机与治疗研究进展[J].风湿病与关节炎,2013,2(7):62-66.
- [5] 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.
- [6] 国家食品药品监督管理局.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:115-119.
- [7] 王承德,沈丕安,胡荫奇.实用中医风湿病学[M].北京:人民卫生出版社,2009:126-131.
- [8] 陈霖霖,张硕.加减桂枝芍药知母汤合益肾除湿丸治疗类风湿性关节炎的疗效观察[J].中成药,2017,39(7):1539-1541.
- [9] NEGREI C,BOJINCA V,BALANESCU A,et al.Management of rheumatoid arthritis:Impact and risks of various therapeutic approaches[J].Exp Ther Med,2016,11(4):1177-1183.
- [10] 卢向阳,唐芳,陈琳英,等.甲氨蝶呤片联合不同抗风湿药物治疗类风湿性关节炎的临床观察[J].风湿病与关节炎,2018,7(2):14-18,32.
- [11] 邱勇,陈龙全,刘红.糖皮质激素在类风湿关节炎中的运用[J].风湿病与关节炎,2017,6(2):53-55.
- [12] GRIGORIOU A,IBRAHIM F,CHAABO K,et al.Cardiovascular risk with NSAIDs in rheumatoid arthritis:an analysis using routinely collected data[J].Rheumatology (Oxford),2016,55(4):763-764.
- [13] ZAMORA-ATENZA C,DIAZ-TORNE C,GELI C,et al.Adalimumab regulates intracellular TNF α production in patients with rheumatoid arthritis[J].Arthritis Res Therapy,2014,16(4):R153.
- [14] 王永辉,房树标,李艳彦,等.桂枝芍药知母汤对尿酸钠诱导的大鼠巨噬细胞Toll-MyD88信号通路炎症信号表达的影响[J].中医学报,2017,32(5):784-788.
- [15] GUO Q,XIA M,ZHANG Y,et al.Guizhi-Shaoyao-Zhimu decoction attenuates rheumatoid arthritis partially by reversing inflammation-immune system imbalance[J].J Transl Med,2016,14(1):165.

收稿日期:2018-10-25;修回日期:2018-12-03