

正清风痛宁联合化学药物治疗类风湿关节炎 随机对照试验的系统评价

李鑫¹, 王宝新^{1,2}, 李如意¹, 王莘智², 谷捷¹, 魏艳霞¹,
余黄合¹, 彭璐^{1,2}, 宋厚盼¹, 黄惠勇¹, 范伏元^{2*}, 蔡雄^{1*}

(1. 湖南中医药大学 中医诊断学湖南省重点实验室, 药学院, 长沙 410208;

2. 湖南中医药大学 附属第一医院, 长沙 410208)

[摘要] **目的:**系统评估正清风痛宁联合化学药物治疗类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)的有效性及其安全性。**方法:**全面检索 CNKI 中国期刊全文数据库, 维普中文科技期刊全文数据库, 万方医药期刊数据库, SinoMed, PubMed 等数据库中正清风痛宁联合化学药物治疗 RA 的临床随机对照试验研究文献, 同时手工检索相关杂志。按 Cochrane 评价员手册 5.1.0 评价符合纳入标准的文献质量, 采用 Review Manger 5.3.5 软件进行统计分析。**结果:**最终共纳入 8 个随机对照试验, 共 708 例研究对象。结果显示, 正清风痛宁联合化学药物治疗 RA 的总疗效优于单独使用化学药物 ($Z = 3.64, P = 0.0003$); 对晨僵 [MD = -13.29, 95% CI (-24.66, -1.92), $P = 0.02$] 及关节压痛指数 [MD = -0.94, 95% CI (-1.82, -0.07), $P = 0.03$] 改善效果优于单独使用化学药物; 正清风痛宁联合组不良反应发生率显著低于单独使用化学药物 ($P < 0.00001$)。**结论:**当前循证证据显示, 正清风痛宁联合化学药物治疗 RA 不仅可以提高化学药物的临床疗效, 而且可以显著地降低化学药物的不良反应发生率。受纳入研究文献数量和质量限制, 尚需要进一步开展多中心、大样本、双盲、双模拟的高质量临床随机对照试验, 以系统评价正清风痛宁联合化学药物治疗 RA 的有效性及其安全性。

[关键词] 正清风痛宁; 联合用药; 类风湿关节炎; 随机对照试验; 系统评价

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)16-0205-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016160205

Systematic Review of Randomized Controlled Trials of Combination Therapy of Zhengqing Fengtongning and Chemical Drugs on Rheumatoid Arthritis

LI Xin¹, WANG Bao-xin^{1,2}, LI Ru-yi¹, WANG Xin-zhi², GU Jie¹, WEI Yan-xia¹, YU Huang-he¹,
PENG Lu^{1,2}, SONG Hou-pan¹, HUANG Hui-yong¹, FAN Fu-yuan^{2*}, CAI Xiong^{1*}

(1. Hunan Provincial Key Laboratory of Chinese Medicine in Diagnostics, Schools of Pharmaceutical Sciences,
Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China; 2. The First Affiliated
Hospital Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of combination therapy of Zhengqing Fengtongning (ZQFTN) and chemical drugs on rheumatoid arthritis (RA). **Method:** Literature databases of CNKI, VIP, WanFang, SinoMed, and PubMed were included in the study. The quality assessment of literatures was done by the Cochrane Evaluation Handbook 5.1.0, and qualified literatures were reviewed and analyzed by

[收稿日期] 20160331(006)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81373540); 湖南省战略性新兴产业科技攻关类重大核心技术类项目(2014GK1058); 湖南省中医药科研计划项目(201308); 湖南省研究生科研创新项目(CX2014B362)

[第一作者] 李鑫, 助理研究员, 从事中医药诊治风湿免疫疾病的基础与转化医学研究, Tel: 0731-85381146, E-mail: lixin20082005@163.com

[通讯作者] * 范伏元, 教授, 硕士生导师, 从事中医药诊治风湿免疫疾病的临床研究, Tel: 0731-85381149, E-mail: ffy023@163.com;

* 蔡雄, 教授, 博士生导师, 从事中医药诊治风湿免疫疾病的基础与转化医学研究, Tel: 0731-85381149, E-mail: caix12@qq.com

using the Review Manager 5.3.5 Statistical Software. **Result:** Eight randomized controlled trials with total of 708 cases met the inclusion criteria, and were enrolled in the meta-analysis. Results showed that the efficacy of combination therapy of ZQFTN and chemical drugs for 12 weeks was significantly superior to that of chemical drugs alone ($P = 0.0003$). Morning stiffness [MD = -13.29, 95% CI (-24.66, -1.92), $P = 0.02$] and joint tenderness index [MD = -0.94, 95% CI (-1.82, -0.07), $P = 0.03$] of patients treated with combination of ZQFTN and chemical drugs were more significantly improved than those treated with chemical drugs alone. Combination therapy of ZQFTN and chemical drugs also reduced the frequency of adverse events ($P < 0.00001$). **Conclusion:** Current clinical studies demonstrate the efficacy and safety of combination therapy of ZQFTN and chemical drugs in RA is superior to that of chemical drugs alone. However, multicenter, large-scale, double-blinded, double-simulated and high-quality randomized controlled trials are necessary to support the widespread use of combination therapy of ZQFTN and chemical drugs in RA.

[**Key words**] Zhengqing Fengtongning; combination therapy; rheumatoid arthritis; randomized controlled trials; systematic review

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是以非化脓性、增生性滑膜炎、侵袭性关节炎为主要临床特点的慢性、炎症性自身免疫性疾病^[1]。RA 发病机制纷繁复杂,病程缠绵,呈活动期与缓解期交替特征,最终导致不可逆的关节畸形和活动能力丧失^[2]。减轻患者疼痛、延缓骨质破坏,保护关节功能是 RA 治疗的关键^[3]。RA 临床治疗以改善病情抗风湿药 (disease modifying Anti-rheumatic drugs, DMARDs) 为首选药物^[4],虽能部分阻止病情的进展,然而其远期疗效并不令人满意^[5],而联合生物制剂使用,往往价格昂贵,且靶器官特异性较低^[5]。

有临床研究表明,中西药联合用药治疗 RA,不仅可以减轻化学药物所致不良反应,而且能提高临床疗效^[6]。有研究发现正清风痛宁与化学药物联用治疗 RA,亦具有“减毒增效”的协同效应^[7]。实验研究亦发现,青藤碱与甲氨喋呤联用较单独使用甲氨喋呤显著调控 RA 患者成纤维样滑膜细胞细胞因子及相关信号通路表达而抑制其骨破坏^[8]。本文拟收集正清风痛宁联合化学药物治疗 RA 的临床随机对照试验,系统评价其有效性及安全性,以期为其治疗 RA 提供循证参考。

1 PRISMA 声明

本次系统评价基于目前文献证据,全程遵循《Preferred reporting items for systematic reviews and Meta-analyses: the PRISMA statement》^[9]要求,特此声明。

2 资料与方法

2.1 纳入标准 依照 Cochrane 系统评价方法进行文献纳入,研究类型:临床随机对照试验 (randomized controlled trials, RCTs), 无论是否采用

分配隐藏和盲法。语种限中、英文;研究对象:纳入患者诊断符合 1987 年美国风湿病学会 (American College of Rheumatology, ACR) 关于 RA 的分类标准^[10];干预措施:原始文献内容中治疗组为口服正清风痛宁联合化学药物,对照组为单纯口服化学药物,基础治疗两组完全一致;各原始文献研究方法相似,有综合的评价指标。

2.2 排除标准 未公开发表文献;无法获得全文文献;综述性文献、专家经验;重复发表文献;原始文献试验设计严谨性明显缺失;各文献统计指标具有明显差异。

2.3 结局指标 有效性指标:总有效率。采用 ACR 及欧洲风湿病联盟 (EULAR) 修正评价标准即 ACR30, ACR50, ACR75 评价标准^[11]评价总有效率;临床量化指标:晨僵时间、握力、关节压痛指数、关节肿胀指数等。实验室指标:血沉、类风湿因子。安全性指标:不良反应,包括血液毒性、胃肠道反应、皮肤刺激反应等。

2.4 检索策略 计算机检索中国知网,维普,万方, SinoMed 及 PubMed 等数据库,并手工检索相关专业杂志、学术会议论文集等,避免漏检。检索时限:截至 2015-07-30。

2.5 检索关键词或主题词 中文检索:①“青藤碱”或“盐酸青藤碱”或“正清风痛宁”或“正清风痛宁缓释片”;②“联合”或“配合”或“辅助”;③“类风湿关节炎”或“类风湿性关节炎”或“尪痹”;④“随机对照试验”或“随机”或“对照”;⑤包括①,②,③,④,组内用“OR”连接;组间用“AND”连接。英文检索:①“Sinomenine” or “Zhengqing Fengtongning” or “Zhengqing Fengtongning release tablets”; ②

“Combination therapy” or “Combined with” or “Adjunctive therapy”; ③“Rheumatoid Arthritis”; ④“randomised controlled trials” or “random” or “control”; ⑤包括①,②,③,④,组内用“OR”连接;组间用“AND”连接。

2.6 文献筛选与资料提取 由 2 位评价员根据纳入与排除标准独立筛选文献,按照资料提取表完成数据提取,交叉核对,如意见分歧,经讨论决定或由第三方专家协助裁定解决。提取的资料包括:①纳入文献基本信息:研究题目、第一作者和发表时间等;②研究特征:患者的基线情况,干预措施等;③结局指标;④研究统计方法、结果及结论等。

2.7 质量评价 文献质量评价根据 Cochrane 评价员手册 Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (Version 5.1.0) 对所纳入 RCTs 进行:从选择偏倚、实施偏倚、测量偏倚、失访偏倚、发表偏倚、其他偏倚 6 个方面考量,根据各方面最具风险的项目,将 RCTs 每方面分为高风险、低风险、风险不清 3 个评估等级,以此评判所纳入 RCTs 文献的质量。

2.8 统计学分析 采用 Cochrane 协作网提供的专用软件 Review Manager 5.3.5 for windows 进行 Meta 分析。计数资料比较用比数比(odds ratio, OR)表示,计量资料采用标准化均数差(standardized mean difference, SMD)表示,各效应量均以 95% 可信区间(95% CI)表示。使用检验进行异质性检验(检验水准为 $\alpha = 0.05$)。经检验无异质性,采用固定效应模型(fixed)进行数据合并分析;如研究间存在异质性,则采用随机效应模型(random)进行 Meta 分析。

表 1 纳入文献的基本情况

Table 1 Literature databases included in study

纳入研究	干预措施		例数(试验组/对照组)	随访时间 ¹⁾ /周	结局指标	失访与退出
	试验组	对照组				
劳志英 2000 ^[12]	NSAIDs + ZQF + MTX	NSAIDs + MTX	32/32	12	①②③④	无
邹亚军 2003 ^[13]	NSAIDs + ZQF + MTX	NSAIDs + MTX	40/40	12	①②③④	无
鱼云霞等 2005 ^[14]	ZQF + SSZ	MTX + SSZ	38/34	6, 12, 24	①②④	无
季宏等 2006 ^[15]	ZQF + MTX	MTX	30/30	12	①②③④	无
许超尘 2006 ^[16]	ZQF + MTX	MTX + D-Pen	80/80	12	①②③④	无
黄智胜等 2010 ^[17]	NSAIDs + ZQF + MTX	NSAIDs + MTX	30/30	12	①②③④	无
刘玉琳 2011 ^[18]	ZQF + LEF + NSAIDs	LEF + NSAIDs	40/40	12	①②③④	3/4
杨斌等 2015 ^[19]	ZQF + MTX	MTX	66/66	12	①②③④	无

注:ZQF. 正清风痛宁; NSAIDs. 非甾体类抗炎药; MTX. 甲氨蝶呤; SSZ. 柳氮磺吡啶; D-Pen. 青霉素; LEF. 来氟米特;¹⁾ 随访时间单位 1 个月按 4 周计算; ①总有效率; ②不良反应; ③主要临床量化指标; ④主要实验室指标。

发表性偏倚采用漏斗图显示。Meta 分析检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

3.1 文献检索结果 按上述检索策略初检出相关文献 352 篇,其中 48 篇为英文文献。经严格逐层筛选后纳入 8 篇文献,共计 708 例受试者患者,所有研究均在中国进行。纳入研究的 8 篇文献研究对象的基本情况相近,观察时间、过程基本相似,满足统计分析的条件。文献筛选流程及结果见图 1。

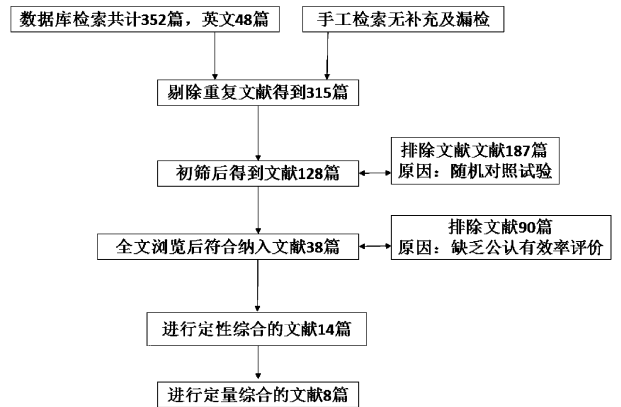


图 1 文献筛选流程及结果

Fig. 1 Literature selection process and results

3.2 纳入文献的基本特征与方法学质量评价 纳入 8 篇文献的基本特征见表 1。根据 Cochrane 评价员手册 5.1.0 进行方法学质量评价,随机序列产生方面,8 篇文献中有 4 篇文献风险不清、3 篇高风险、仅 1 篇低风险;8 篇文献均未涉及分配隐藏;实施偏倚方面:有 7 篇文献风险不清,仅 1 篇为低风险;8 篇文献测量偏倚均为风险不清;失访偏倚方面:有 7

篇文献存在低风险; 8 篇文献发表偏倚均为低风险。
3.3 总有效率比较 共纳入 8 个 RCTs 进行总有效率分析。合并分析显示, 上述研究的效应量无明显统计学异质性 Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 2.19, \text{df} = 5 (P = 0.0.82); I^2 = 0\%$, 故采用固定效应模型进行 Meta 分

析。结果显示, 正清风痛宁联合化学药物与单独使用化学药物间总有效率差异有统计学意义, $Z = 3.64, P = 0.0003$, 多个研究的合并统计量具有统计学意义。研究结果提示, 正清风痛宁联用化学药物治疗 RA 的总有效率优于单纯使用化学药物。见图 2。

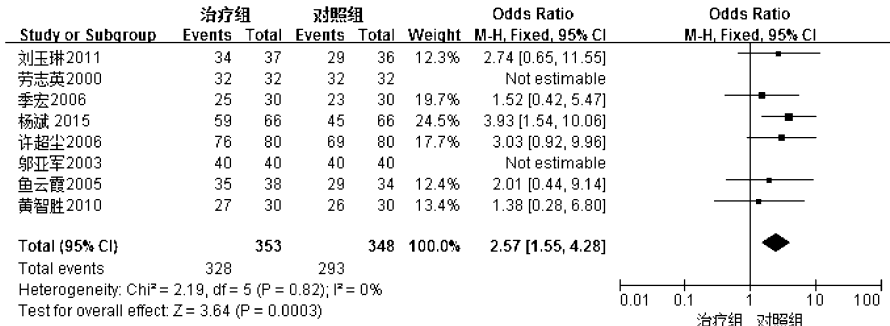


图 2 正清风痛宁联合化学药物与单独使用化学药物总有效率 Meta 分析

Fig. 2 Meta analysis of total effective rate of that between combination therapy of ZQFTN and chemical drugs and chemical drugs alone

3.4 对主要临床量化指标影响比较 共纳入 8 个 RCTs。分别针对主要临床量化指标中的晨僵时间、关节压痛指数、握力、关节肿胀指数进行分析。Meta 分析结果显示, 各试验间存在异质性 ($P < 0.00001$), 故采用随机效应模型。结果显示正清风痛宁联合化学药物与单独使用化学药物对晨僵改善差异有统计学意义 [$\text{MD} = -13.29, 95\% \text{CI} (-24.66, -1.92), P = 0.02$], 对关节压痛指数影响差异有统计学意义 [$\text{MD} = -0.94, 95\% \text{CI}$

($-1.82, -0.07$), $P = 0.03$], 对握力影响差异无统计学意义 [$\text{MD} = 2.49, 95\% \text{CI} (-1.33, 6.31), P = 0.20$], 对关节肿胀指数影响差异无统计学意义 [$\text{MD} = -0.78, 95\% \text{CI} (-1.70, 0.13), P = 0.09$]。研究提示, 正清风痛宁联合化学药物对 RA 晨僵时间、关节压痛指数改善程度优于单纯使用化学药物, 但对握力、关节肿胀指数的改善程度并不优于单独使用化学药物。正清风痛宁联合化学药物与单独使用化学药物对各指标的影响见图 3, 4。

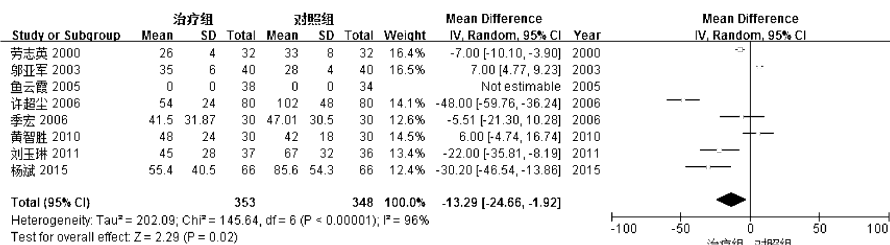


图 3 正清风痛宁联合化学药物与单独使用化学药物对晨僵时间改善情况 Meta 分析

Fig. 3 Meta analysis of morning stiffness of that between combination therapy of ZQFTN and chemical drugs and chemical drugs alone

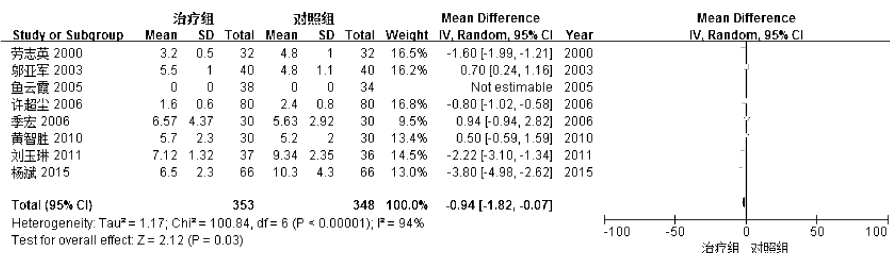


图 4 正清风痛宁联合化学药物与单独使用化学药物对关节压痛指数改善情况 Meta 分析

Fig. 4 Meta analysis of joint tenderness index of that between combination therapy of ZQFTN and chemical drugs and chemical drugs alone

3.5 对主要实验室指标改善情况比较 共纳入 8 个 RCTs。比较血沉、类风湿因子 2 个指标改善情况

时, 各试验间均存在异质性 ($P < 0.05$), 故采用随机效应模型。与单独使用化学药物比较, 正清风

痛宁联合化学药物治疗对血沉 [MD = 1.00, 95% CI (-9.74, 11.73), P = 0.86], 类风湿因子 [MD = -7.83, 95% CI (-16.35, 0.69), P = 0.07], C-反应蛋白 [MD = -2.76, 95% CI (-6.58, 1.07), P = 0.16] 改善无统计学意义。研究提示,正清风痛宁联合化学药物对 RA 类风湿因子、血沉、C 反应蛋白改善情况并不优于单独使用化学药物。

3.6 安全性评价 共纳入 8 个 RCTs。不良反应发

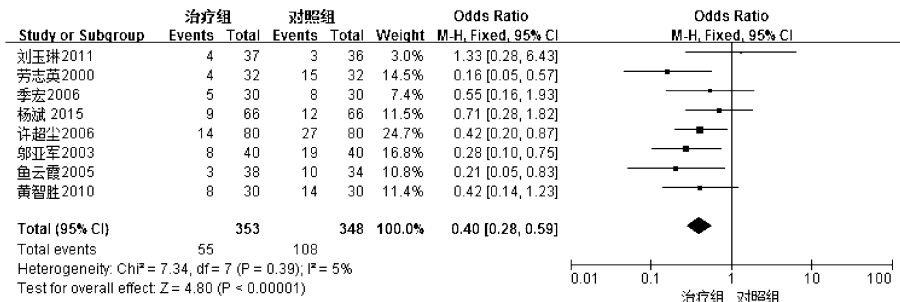


图 5 正清风痛宁联合化学药物与单独使用化学药物的安全性 Meta 分析

Fig. 5 Meta analysis of safety of that between combination therapy of ZQFTN and chemical drugs and chemical drugs alone

3.7 发表性偏倚 以效应量为横坐标,以其效应量标准误倒数为纵坐标,对 8 篇入选文献的有效率绘制漏斗图,显示的图形尚对称,表明纳入的 8 篇文献研究报道的结果无明显偏倚。

4 讨论

类风湿关节炎(RA)是侵袭性关节炎、增生性滑膜炎为主要临床特征的自身免疫疾病^[20]。减轻患者疼痛、延缓骨质破坏,保护关节功能是 RA 治疗的关键策略^[3]。目前,临床治疗首选甲氨喋呤等改善病情抗风湿药联合给药,在缓解病情进展的同时,却增加了药物不良反应和毒副作用^[21-22],而联合生物制剂使用,往往价格昂贵,且靶器官特异性较低^[5],其远期疗效缺乏足够的循证证据。

有研究发现,采用正清风痛宁等中药制剂与改善病情抗风湿药联合用药治疗 RA,不仅可以减轻化学药物所致不良反应,而且能提高临床疗效^[6-7,23]。本次 Meta 分析显示,正清风痛宁联合化学药物治疗 RA 12 周的总疗效及对晨僵与关节压痛指数的改善程度均优于单独使用化学药物,且联合用药的安全性亦显著低于单独使用化学药物 (P < 0.000 01),与文献报道一致。研究提示,正清风痛宁联合化学药物治疗 RA 不仅可以提高临床疗效,而且可以显著地降低化学药物的不良反应发生率,为正清风痛宁联合化学药物治疗 RA 提供了循

生率研究的效应量无明显统计学异质性 Heterogeneity: Chi² = 7.34, df = 7 (P = 0.39); I² = 5%,故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果显示,正清风痛宁联合化学药物与单独使用化学药物间不良反应率差异有统计学意义 (Z = 4.80, P < 0.000 01),多个研究的合并统计量具有明显统计学意义。各组分布在无效竖线左侧。结果显示,正清风痛宁联合化学药物治疗 RA 安全性高于单独使用化学药物。见图 5。

证证据。

然而,本次 Meta 分析也存在研究方法学的局限性:本研究所纳入的 8 篇文献揭示偏倚风险的证据强度不足,风险不清往往预示着存在比高风险更多的风险,这是导致本次研究文献质量普遍较低的主要原因。本研究所纳入 8 篇文献只简单提及“随机”两字,个别说明采用了依照“住院先后顺序”的高风险随机方法,大部分没有透漏随机方法,无法判断其随机方法风险等级。在分配隐藏方面,所纳入文献均未提及,缺乏严谨地试验设计,可能造成选择偏倚。本研究所纳入 8 篇文献均未提及是否对受试者和实施者实行盲法事宜,可能导致选择偏倚。本研究的晨僵、关节压痛指数、关节肿胀指数等疗效判定指标是主观指标,不排除存在测量偏倚的可能。本研究所纳入文献均为中文文献,研究皆在国内进行,缺乏相关灰色文献,可能存在发表偏倚的风险。

综上所述,基于目前循证依据,正清风痛宁联合化学药物治疗 RA 的临床疗效优于单独使用化学药物,且安全性显著高于单独使用化学药物。鉴于本系统评价纳入研究的样本量较小,检验效能较低,且方法学质量欠缺,建议进一步开展设计严谨的真实大世界的多中心、大样本、高质量的双盲、双模拟的 RCTs,以全面、客观评价正清风痛宁联合化学药物治疗 RA 的临床疗效,为其治疗 RA 提供充足的循证证据。

[参考文献]

- [1] Tobon G J, Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis [J]. *J Autoimmun*, 2010, 35(1):10-14.
- [2] Nagano J, Sudo N, Nagaoka S, et al. Life events, emotional responsiveness, and the functional prognosis of patients with rheumatoid arthritis [J]. *Biopsychosoc Med*, 2015, 9(1):1-7.
- [3] Smolen J S, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2015, 11(5):276-289.
- [4] Smolen J S, Landewe R, Breedveld F C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update [J]. *Ann Rheum Dis*, 2014, 73(3):492-509.
- [5] Smolen J S, Aletaha D. Forget personalised medicine and focus on abating disease activity [J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(1):3-6.
- [6] 顾菲, 孙玥, 陈思文, 等. 青藤碱联合甲氨蝶呤治疗活动性类风湿关节炎临床研究[J]. *上海中医药杂志*, 2014(6): 58-60.
- [7] 李瑞昌, 李娟. 正清风痛宁联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的系统评价[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(11): 1-4.
- [8] 孙玥, 丁从珠, 姚瑶, 等. 青藤碱联合甲氨蝶呤对类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(8): 1107-1111.
- [9] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement [J]. *Int J Surg*, 2010, 8(5):336-341.
- [10] Silman A J. The 1987 revised American Rheumatism Association criteria for rheumatoid arthritis [J]. *Br J Rheumatol*, 1988, 27(5):341-343.
- [11] Felson D T, Anderson J J, Boers M, et al. American college of rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1995, 38(6):727-735.
- [12] 劳志英. 青藤碱和甲氨蝶呤联合治疗类风湿关节炎[J]. *中国新药与临床杂志*, 2000, 19(4): 254-256.
- [13] 邬亚军. 小剂量甲氨蝶呤和正清风痛宁联合治疗类风湿性关节炎40例临床观察[J]. *新中医*, 2003, 35(1):40-41.
- [14] 鱼云霞, 池淑红. 正清风痛宁联合柳氮磺吡啶治疗类风湿关节炎的疗效观察[J]. *中国综合临床*, 2005, 21(9): 808-809.
- [15] 季宏, 朱宗海. 小剂量正清风痛宁联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎30例[J]. *医药导报*, 2006, 25(1): 37-38.
- [16] 许超尘. 正清风痛宁缓释片治疗类风湿关节炎80例临床观察[J]. *中医药导报*, 2006, 12(11): 33-35.
- [17] 黄智胜, 王娜. 正清风痛宁缓释片治疗类风湿关节炎的临床观察[J]. *河北医药*, 2010, 32(1): 59-60.
- [18] 刘玉琳. 正清风痛宁联合来氟米特治疗活动性类风湿关节炎的临床观察[D]. 石家庄:河北医科大学, 2011.
- [19] 杨斌, 刘湘茹. 正清风痛宁联合甲氨蝶呤治疗风湿性关节炎的临床疗效[J]. *中国药物经济学*, 2015, 10(5):53-55.
- [20] Churov A V, Oleinik E K, Knip M. MicroRNAs in rheumatoid arthritis: altered expression and diagnostic potential [J]. *Autoimmun Rev*, 2015, S1568-9972(15):154-158.
- [21] Londono J, Santos A M, Santos P I, et al. Therapeutic efficacy and safety of methotrexate + leflunomide in Colombian patients with active rheumatoid arthritis refractory to conventional treatment [J]. *Rev Bras Reumatol*, 2012, 52(6):837-845.
- [22] Lee S S, Park Y W, Park J J, et al. Combination treatment with leflunomide and methotrexate for patients with active rheumatoid arthritis [J]. *Scand J Rheumatol*, 2009, 38(1):11-14.
- [23] 胡谦, 官晓红, 练颖, 等. 来氟米特与甲氨蝶呤联合正清风痛宁治疗类风湿性关节炎疗效观察[J]. *现代临床医学*, 2010, 36(5):338-340.

[责任编辑 邹晓翠]