

# 萆薢汤加减治疗类风湿关节炎寒湿痹阻证临床观察

谷慧敏, 孟庆良, 左瑞庭, 杜旭召\*, 王慧莲, 周子朋, 苗喜云, 范围  
(河南省中医院, 郑州 450002)

**[摘要]** **目的:**探讨萆薢汤加减治疗类风湿关节炎寒湿痹阻证的疗效及其对血沉(ESR),尿酸(UA),C反应蛋白(CRP)和超氧化物歧化酶(SOD)的影响。**方法:**将114例符合条件的患者按随机数字表法随机分为对照组和观察组,每组各57例。两组患者均给予甲氨蝶呤片,10 mg/次,1次/周进行治疗。在此基础上,对照组口服白芍总苷胶囊,0.6 g/次,2次/d;观察组口服萆薢汤加减,1剂/d。疗程均为3个月。观察两组患者治疗前后疾病活动指数(DAS28),Oswestry功能障碍指数量表(ODI),健康评估问卷(HAQ)和中医辨证类风湿关节炎寒湿痹阻证评分量表(中医证候)评分;检测治疗前后两组患者ESR,UA,CRP和SOD变化;比较两组疗效及不良发应发生率。**结果:**对照组脱落3例,观察组脱落6例。观察组总有效率94.1%,明显高于对照组的79.6%( $P < 0.05$ );观察组DAS28,ODI,HAQ和中医证候评分较对照组改善更为明显( $P < 0.05$ );观察组血清指标ESR,UA,CRP和SOD改善程度明显优于对照组( $P < 0.05$ );不良反应(胃肠道反应、肝损伤、口腔溃疡、皮炎、单纯疱疹、白细胞下降)发生率比较,观察组(7.8%)低于对照组(20.4%)( $P < 0.05$ )。**结论:**在甲氨蝶呤片治疗基础上,口服萆薢汤加减可有效改善风湿性关节炎寒湿痹阻证的临床症状,ESR,UA,CRP和SOD水平,不良反应发生率低。

**[关键词]** 萆薢汤;甲氨蝶呤;类风湿关节炎;寒湿痹阻证;临床观察

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)23-0176-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfx.2017230176

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170912.1502.070.html>

**[网络出版时间]** 2017-09-12 15:02

## Clinical Observation on Bixietang in Treatment of Rheumatoid Arthritis Cold-dampness Syndrome

GU Hui-min, MENG Qing-liang, ZUO Rui-ting, DU Xu-zhao\*, WANG Hui-lian,  
ZHOU Zi-peng, MIAO Xi-yun, FAN Wei

(Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the clinical efficacy of Bixietang in treatment of rheumatoid arthritis (RA) cold-dampness syndrome and investigate its effects on levels of erythrocyte sedimentation rate (ESR), blood uric acid (UA), C-reactive protein (CRP) and superoxide dismutase (SOD). **Method:** A total of 114 eligible patients were randomly divided into control group and observation group, 57 cases in each group. Methotrexate tablets were given in both groups (10 mg/time, 1 time/week). Based on this, control group also received paeonia capsule (0.6 g/time, 2 times/d); and the observation group received Bixietang (1 dose/d). The treatment course was 3 months in both groups. The disease activity scores 28-joint counts (DAS28), the oswestry disability index (ODI), the health assessment questionnaire (HAQ) and the traditional Chinese medicine (TCM) differentiation RA cold-dampness syndrome (TCM symptom) scores were applied to estimate the efficacy. The changes in ESR, UA, CRP and SOD were detected in two groups, and the efficacy and incidence of adverse reactions were compared between two groups. **Result:** The 3 cases were withdrawn in control group, and 6 cases were withdrawn in

**[收稿日期]** 20170531(016)

**[基金项目]** 河南省科学技术厅科技发展计划项目(14B360018)

**[第一作者]** 谷慧敏, 硕士, 主治医师, 从事中医治疗骨关节疾病研究, Tel:0371-69915379, E-mail:gensheng200@163.com

**[通讯作者]** \* 杜旭召, 硕士, 主治医师, 从事中医治疗风湿病研究, Tel:0371-69915379, E-mail:duxuzhao@126.com

observation group. The total effective rate was 94.1% in observation group, better than 79.6% in control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the improvement in scores of DAS28, ODI, HAQ, and TCM symptom was more obvious in observation group ( $P < 0.05$ ); improvement in ESR, UA, CRP and SOD was also more significant in observation group ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse events (gastrointestinal reactions, liver damage, oral ulcers, dermatitis, herpes simplex, and white blood cell decline) in observation group (7.8%) was lower than that (20.4%) in control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Bixietang combined with western medicine in the treatment of RA cold-dampness syndrome was effectiveness to improve the clinical symptoms of RA, ESR, UA, CRP and SOD and decrease the adverse events.

[**Key words**] Bixietang; methotrexate; rheumatoid arthritis; cold-dampness syndrome; therapeutic effect

类风湿关节炎 (RA) 是一种以慢性侵蚀性关节滑膜炎为特征的自身的免疫性疾病<sup>[1]</sup>。可累及心、肺、多关节和神经系统等<sup>[2]</sup>。其多发于女性,发病率为 0.29% ~ 0.37%<sup>[3]</sup>。病程 10 年患者致残率约 60%,30 年致残率超过 90%<sup>[4]</sup>。早期出现手、足、腕等对称性关节肿痛,晨僵,骨质受损,运动功能障碍,且可增加患者感染概率;晚期关节畸形,功能丧失,被称为“不死的癌症”<sup>[5]</sup>。病理特点为关节腔滑膜慢性炎症,渗液,增殖,形成血管翳,侵犯软骨组织,韧带及肌腱导致关节的持续性破坏,活动期血沉 (ESR) 速度加快,超氧化物歧化酶 (SOD) 降低,血尿酸 (UA), C 反应蛋白 (CRP) 升高<sup>[6]</sup>。西医主要采用非甾体抗炎药,改善病情抗风湿药,糖皮质激素和生物制剂治疗<sup>[7]</sup>。但尚不能取得满意的临床疗效,长期使用不良反应大,且伴有严重并发症,患者无法坚持长期治疗而逐渐残废<sup>[8]</sup>。中医药为一种安全,有效地治疗 RA 的方法,张力仁等<sup>[9]</sup>采用养阴清热活血通络方治疗 RA

痰瘀痹阻型证总有效率达 89.4%,患者的临床症状体征和生活质量得到了明显提高。缪心朗<sup>[10]</sup>研究表明祛湿通痹汤联合甲氨蝶呤片可明显改善 RA 患者血清的白细胞介素 (IL)-1,肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$ , ESR 和 CRP,未见明显不良反应。萆薢汤源于明代名医陈实功的《外科正宗》,主治筋骨痛。本研究组在对古方深入研究的基础上结合多年临床实践对其进行加减,用于治疗 RA 寒湿痹阻证,观察其临床疗效及作用机制。

### 1 资料和方法

**1.1 一般资料** 选取 2016 年 4 月—2017 年 3 月河南省中医院骨病一科住院的 RA 寒湿痹阻证患者 114 例,按随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各 57 例。本研究方案经河南省中医院医学道德伦理委员会审批,批号 A-24,患者知情同意并签署知情同意书。两组患者性别,年龄,病程, X 射线分期和关节功能分级比较,差异均无统计学意义,具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information of patients between two groups

组别	性别/例		年龄 ( $\bar{x} \pm s$ )/岁	病程 ( $\bar{x} \pm s$ )/年	X 线分期/例			关节功能分级/例		
	男	女			I 级	II 级	III 级	I 级	II 级	III 级
对照	18	39	47.4 $\pm$ 10.6	9.2 $\pm$ 3.6	14	25	18	11	26	20
观察	21	36	46.3 $\pm$ 11.2	8.9 $\pm$ 3.2	13	25	19	9	27	21

**1.2 诊断标准** 西医诊断参照美国风湿病学会制定的 RA 诊断标准<sup>[11]</sup>, ①晨僵持续时间  $\geq 1$  h, 病程  $\geq 6$  周; ②关节疼痛数  $\geq 3$  个, 病程  $\geq 6$  周; ③腕、掌指及近侧指间关节肿胀, 病程  $\geq 6$  周; ④关节肿胀呈对称性; ⑤伴有类风湿结节; ⑥类风湿因子为阳性, ⑦手部放射学呈现典型的 RA 改变且伴糜烂或 (和) 骨质脱钙; 具备以上 4 项即可确诊。

中医诊断参照《中医病证诊断疗效标准》<sup>[12]</sup>,

寒湿痹阻证, 主证为关节肿痛; 次证为关节屈伸不利, 畏寒肢冷, 夜间疼痛加重, 阴雨天加重, 舌质淡, 苔白, 脉细数。具备主证且伴有 4 项及以上次证, 即可确诊。

**1.3 纳入标准** ①符合上述诊断标准; ②2.6 分 < 疾病活动指数 (DAS28) 评分  $\leq 5.1$  分; ③使用非甾体抗炎药, 改善病情抗风湿药患者需停药 4 周; ④年龄 20 ~ 72 岁。

**1.4 排除及脱落标准** ①合并严重心、肝、肾功能不全患者;②合并其他风湿病患者,如系统性红斑狼疮,干燥综合征和多发性肌炎等;③关节严重畸形患者;④妊娠期和哺乳期患者;⑤接受本研究外的其他治疗,可能影响疗效判定者;⑥依从性差,失访,死亡,数据不全,出现严重不良反应或并发症患者。

**1.5 治疗方法** 两组患者均口服甲氨蝶呤片(通化茂祥制药有限公司,国药准字 H22022674, 2.5 mg/片),10 mg/次,1 次/周。

**1.5.1 对照组** 口服白芍总苷胶囊(宁波立华制药有限公司,国药准字 H20055058, 0.3 g/粒), 0.6 g/次,2 次/日。

**1.5.2 观察组** 给予草薢汤加减(草薢 20 g,黄芪 20 g,当归 15 g,石菖蒲 15 g,威灵仙 15 g,苦参 10 g,防风 10 g,黄柏 10 g,独活 10 g,羌活 10 g,何首乌 6 g,胡麻 6 g,细辛 6 g,川椒 6 g,甘草 6 g)。所有饮片均来自于河南弘景中药饮片有限公司,由河南省中医药大学王民集教授鉴定为正品。河南省中医院药房采用微压三缸全自动煎药包装一体机统一煎制,浓缩至 600 mL,1 剂/日,分 2 次口服。每月服用剂数 $\geq 25$  剂。两组疗程均为 3 个月。

## 1.6 观察指标

**1.6.1 临床症状及体征** 观察治疗前后 DAS28 评分<sup>[13]</sup>,即 28 个关节的肿胀和压痛,包括肩(2 个),肘(2 个),腕(2 个),掌指关节(10 个),近端指间关节(8 个),拇指指间关节(2 个),膝关节(2 个)。Oswestry 功能障碍指数量表(ODI)评分<sup>[14]</sup>包括疼痛的程度、日常生活自理能力、提物、行走、坐、站立、睡眠、性生活、社会活动、旅行 9 个方面。健康评估问卷(HAQ)<sup>[15]</sup>包括患者个人卫生、起身、触物、进食、握物、行走、活动、穿衣和梳理。中医证候量表<sup>[16]</sup>包括关节痛,关节屈伸,夜间痛,阴雨天痛,舌苔和脉象等。

**1.6.2 实验室检查** 治疗前后分别抽取上肢静脉血检测。①采用魏氏法检测 ESR,治疗前后分别取血清 2 mL,加 102 mmol·L<sup>-1</sup>枸橼酸钠溶液(成都青山利康药业有限公司,国药准字 H20045612)0.5 mL 混匀,移入魏氏血沉管中,于 25 °C 避光放置 1 h,观察 ESR 结果。②采用尿酸传感器法检测 UA,严格按照 UA 含量测试盒(Solarbio 公司,批号 BC1360-50)操作。③采用标记免疫测定法检测 CRP,把磷脂酰胆碱化学交联固定于载体上,被测 CRP 与载体磷脂酰胆碱结合,5 min 后观察结果。④采用邻苯三酚自氧化法检测 SOD,取 pH 8.2 的

Tris-HCl-EDTA 缓冲液,移入比色管中,加入 45 mmol·L<sup>-1</sup>邻苯三酚溶液,进行测定。

**1.6.3 安全性评价** 治疗前后检测血、尿和粪常规,心电图,肝、肾功能;不良反应观察包括胃肠道反应,肝损伤,口腔溃疡,皮炎,单纯疱疹和白细胞下降等。

**1.7 疗效判定** 临床疗效的判定参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[17]</sup>。治愈,ESR,CRP 基本正常;疗效指数(关节疼痛程度,疼痛数目,肿胀数目,晨僵时间和运动功能改善总百分率) $\geq 80\%$ 。显效,ESR,CRP 明显改善;50% $\leq$ 疗效指数 $< 80\%$ 。有效,ESR,CRP 有改善;30% $\leq$ 疗效指数 $< 50\%$ 。无效,ESR,CRP 无改善;疗效指数 $< 30\%$ 。疗效指数 = (治疗前评分 - 治疗后评分)/治疗前评分 $\times 100\%$ 。

**1.8 统计学方法** 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 *t* 检验;计数资料采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者病例脱落情况** 研究过程对照组脱落 3 例(2 例依从性差,1 例数据不全);观察组脱落 6 例(4 例依从性差,1 例使用其他抗风湿药,1 例数据不全)。

**2.2 两组患者临床疗效比较** 与对照组比较,观察组总有效率明显升高( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效
对照	54	11(20.4)	15(27.8)	17(31.4)	11(20.4)	43(79.6)
观察	51	18(35.2)	22(43.1)	8(15.7)	3(5.9)	48(94.1) <sup>1)</sup>

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ 。

**2.3 两组患者 DAS28, ODI, HAQ 和中医证候评分比较** 与本组治疗前比较,两组患者 DAS28, ODI, HAQ 和中医证候评分均有明显降低( $P < 0.05$ )。治疗后,与对照组比较,观察组各评分降低更为明显( $P < 0.05$ )。见表 3。

**2.4 两组患者 ESR, UA, CRP 和 SOD 水平比较** 与本组治疗前比较,两组 ESR, UA, CRP 和 SOD 均不同程度改善( $P < 0.05$ )。治疗后,与对照组比较,观察组各指标改善更为明显( $P < 0.05$ )。见表 4。

**2.5 两组患者不良反应比较** 比较两组患者胃肠道反应、肝损伤、口腔溃疡、皮炎、单纯疱疹、白细胞下降的发生率。观察组不良反应发生率(7.8%)

表 3 两组患者治疗前后 DAS28, ODI, HAQ 和中医证候评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of scores of DAS28, ODI, HAQ and traditional Chinese medicine syndrome between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数	DAS28	ODI	HAQ	证候评分
对照	治疗前	54	6.52 ± 1.44	27.16 ± 5.74	5.25 ± 2.17	27.34 ± 8.83
	治疗后		5.74 ± 1.62 <sup>1)</sup>	16.73 ± 4.61 <sup>1)</sup>	3.83 ± 1.74 <sup>1)</sup>	23.92 ± 5.46 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	51	7.43 ± 1.76	28.26 ± 6.30	5.94 ± 1.93	26.27 ± 7.57
	治疗后		4.32 ± 1.51 <sup>1,2)</sup>	8.32 ± 4.27 <sup>1,2)</sup>	2.35 ± 1.47 <sup>1,2)</sup>	16.83 ± 4.36 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ (表 4 同)。

表 4 两组患者 ESR, UA, CRP 和 SOD 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison of levels of ESR, UA, CRP and SOD between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	例数	ESR/mm·h <sup>-1</sup>	UA/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	CRP/mg·L <sup>-1</sup>	SOD/ $\mu\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$
对照	治疗前	54	54.7 ± 11.3	582.4 ± 102.4	32.9 ± 8.4	69.2 ± 11.5
	治疗后		26.3 ± 6.7 <sup>1)</sup>	416.3 ± 92.5 <sup>1)</sup>	17.4 ± 5.3 <sup>1)</sup>	78.6 ± 13.6 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	51	58.2 ± 12.4	593.3 ± 113.5	36.4 ± 9.3	71.2 ± 12.2
	治疗后		18.6 ± 4.6 <sup>1,2)</sup>	327.8 ± 78.4 <sup>1,2)</sup>	9.6 ± 3.7 <sup>1,2)</sup>	94.9 ± 14.3 <sup>1,2)</sup>

低于对照组(20.4%) ( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 各组不良反应发生率比较

Table 5 Comparison of incidence of adverse reactions between two groups

组别	例数	胃肠道反应	轻度肝损伤	口腔溃疡	皮炎	单纯疱疹	白细胞下降
对照	54	4	3	1	0	1	2
观察	51	1	1	0	1	0	1

### 3 讨论

RA 属于中医“顽痹”、“尪痹”、“骨痹”、“历节病”等范畴,为伏邪、伏毒致痹<sup>[18]</sup>。风、湿、寒或热邪内伏久居于关节、筋骨、脉络、肌肉,与瘀血、痰浊等胶着,蕴而化热生毒,伤筋败骨,导致骨骼变形<sup>[19]</sup>。《千金要方》曰:“历节风着人久不治者,令人骨节蹉跌”。临床上分为寒湿痹阻证、湿热痹阻证、风寒湿痹、肝肾阴虚证、痰瘀痹阻证等<sup>[20]</sup>。目前尚无有效的治疗手段,抑制关节部位的炎症反应,以减轻症状,延缓或阻断其对关节的侵蚀进程,为治疗主要方法<sup>[21]</sup>。美国风湿病学会将甲氨蝶呤、依托考昔作为控制 RA 病情发展的基本药物<sup>[22]</sup>,但不良反应较大,限制了其临床应用。具有镇痛、抗菌、消炎和调节免疫作用的传统中药治疗 RA 具有得天独厚的优势。探求安全有效的中医药及增效减毒的中西医结合疗法,为当今研究的热点。

萆薢汤又称土茯苓汤,原方由萆薢、苦参、防风、何首乌、威灵仙、当归、白芷、苍术、胡麻、石菖蒲、

黄柏、羌活、川椒、龟甲、红花、甘草组成。原方加独活配伍羌活,以增强祛风除湿,散寒止痛。《本草求真》曰:“羌行上焦而上理,则游风头痛,风湿骨节疼痛可治。独行下焦而下理,则伏风头痛,两足湿痹可治。”以细辛易龟甲、红花,以温通经脉,“开鬼门,通腠理”,散筋骨之寒,与萆薢一温一利,对体寒伴有水湿内滞者,有温且不热,利且不峻之效。以黄芪易白芷、苍术,补脾益气,脾气充盈,以益于水湿运化。《医心方》曰:“治湿先健脾,此一定之法。此证乃风与水相乘,非血虚生风之比,故但用治风利水健脾之药。”诸药合用具有化浊解毒,祛湿散寒,消瘀散结止痛的功效。

本研究显示萆薢汤加减联合甲氨蝶呤治疗 RA 寒湿痹阻证总有效率优于白芍总苷胶囊联合甲氨蝶呤,且优于相关研究<sup>[23]</sup>。DAS28 量表为目前国内外公认的评价 RA 疼痛和肿胀的指标,其涉及肩、肘、腕、掌指、近端指间、拇指指间、膝共 28 个关节,可系统全面反映关节的疼痛和肿胀程度。ODI 为评价患者日常生活和社会活动能力等的重要指标。HAQ 主要反映患者的日常生活自理能力。中医证候量表从中医辨证论治评价 RA 寒湿痹阻证患者的临床症状(关节痛,关节屈伸,夜间痛,阴雨天痛,舌苔和脉象等)的变化。治疗后散痹汤加减联合甲氨蝶呤的 DAS28, ODI, HAQ 和中医证候评分较白芍总苷胶囊联合甲氨蝶呤改善更为明显,且优于相关研究<sup>[24-25]</sup>。其起效机制可能与调节免疫、抗炎,以延缓或减轻炎症对骨关节和软骨组织的侵蚀进程

有关。ESR, UA, CRP, SOD 为反映炎症水平和免疫调节能力的最重要指标,常作为 RA 的诊断及疗效判定指标。其中 ESR 是红细胞密度较大而下沉的现像,为反映红细胞间聚集性的主要指标,代表炎症因子的活跃程度<sup>[26]</sup>。临床上广泛用于结核、风湿、胃溃疡和肿瘤等的诊断<sup>[27]</sup>。ESR 加速,表示病情复发和活跃;当病情好转或静止时,ESR 也逐渐恢复<sup>[28]</sup>。UA 是机体的衰老细胞、核酸中嘌呤代谢的终末产物,小部分被肝脏破坏外,大部分被肾小球过滤。机体 UA 产生过多或者排泄机制退化,则体内尿酸滞留过多,人体体液变酸,影响细胞的正常功能<sup>[29]</sup>。反映细胞的再生能力,临床上常用于骨髓增生、心肌梗塞、关节炎的疗效判定。CRP 为炎症因子的激动剂之一,是机体遭受组织损伤或炎症因子刺激时合成的一种急性蛋白<sup>[30]</sup>。其可以结合机体磷酸胆碱,激活补体及加强吞噬细胞的吞噬功能,从而清除侵入人体组织的炎症,坏死和凋亡细胞,在机体的天然免疫中发挥非常重要的保护作用<sup>[31]</sup>。是一种非特异的炎症标志物,为肺部感染、风湿性关节炎、心血管疾病最强有力的预示与危险因子。SOD 广泛分布于各种生物体内,是机体清除自由基的首要物质<sup>[32]</sup>。其可对抗与阻断因氧自由基对细胞造成的损害,并及时修复受损细胞,复原自由基造成的对细胞伤害。其人体内垃圾的清道夫,被视为生命科学中最具神奇魔力的酶。可抗衰老,抗肿瘤,调节人体内分泌系统,提高免疫力,其水平降低是反映机体的衰老与死亡的直观指标。治疗后萆薢汤加减结合甲氨蝶呤的 ESR, UA, CRP, SOD 较白芍总苷胶囊联合甲氨蝶呤改善更为明显,且优于相关研究<sup>[33-35]</sup>。其起效机制可能与拮抗炎症因子释放、增强巨噬细胞吞噬、提高非特异性免疫、清除机体自由基、拮抗自由基损害人体细胞、保护骨骼组织作用有关。萆薢汤加减联合甲氨蝶呤较白芍总苷胶囊联合甲氨蝶呤不良反应的发生率低。

综上所述,萆薢汤加减治疗 RA 寒湿痹阻证的有效方法,疗效优于白芍总苷胶囊联合甲氨蝶呤,不良反应发生率低。

#### 【参考文献】

[ 1 ] WANG X Y, ZU Y Y, HUANG L, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with combin-ation of methotrexate and *Tripterygium wilfordii*; a Meta-analysis [J]. *L Scie*, 2017, 171 (15) :45-50.  
[ 2 ] 王慧莲,李松伟,王济华,等. 益气养阴通痹方治疗类风湿关节炎合并肺间质病变临床观察[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(7) :185-190.

[ 3 ] Ellen S N, Gina H B, Tore K K, et al. Self-limiting arthritis among patients fulfilling the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis in a very early arthritis cohort [J]. *Semi Arthri Rheu*, 2016, 46 (3) :272-278.  
[ 4 ] Marine C, Arnaud M Y, Melanie G, et al. Risk of postoperative infections and the discontinuation of TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis; a Meta-analysis [J]. *J Bon Spi*, 2016, 83(6) :701-705.  
[ 5 ] Emeline M, Luca S, Boissier M C, et al. Time trends in the incidence, prevalence, and severity of rheumatoid arthritis; a systematic literature review [J]. *J Bon Spi*, 2016, 83(6) :625-630.  
[ 6 ] Michelle J O, Patricia G Y, Suguru Y, et al. Net cholesterol efflux capacity of HDL enriched serum and coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis [J]. *Met Endo*, 2016, 13(12) :6-11.  
[ 7 ] Christina C S, Pierre W, Miguel A G, et al. Cardiovascular safety findings in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor [J]. *Semi Arthri Rheu*, 2016, 46(3) :261-271.  
[ 8 ] 陈秀敏,黄闰月,晏菁遥,等. 化癥通痹方联合甲氨蝶呤治疗难治性类风湿关节炎临床观察[J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(11) :1326-1330.  
[ 9 ] 张力仁,曲华,王培利,等. 养阴清热活血通络方治疗痰瘀痹阻型类风湿性关节炎 57 例疗效观察[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 3(32) :1369-1371.  
[ 10 ] 缪心朗. 祛湿通痹汤联合 MTX 治疗类风湿性关节炎患者血清中 IL-1 及 TNF- $\alpha$  表达的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2016, 4(36) :1015-1016.  
[ 11 ] Amnett F C, Edworthy S, Bloch D A, et al. ARA diagnostic criteria for rheumatoid arthritis [J]. *J Arthri Rheum*, 2001, 30(1) :17-19  
[ 12 ] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [M]. 南京:南京大学出版社,1994:206.  
[ 13 ] 姚血明,马武开,唐芳,等. 类风湿关节炎患者 DAS28 积分与疾病活动指标的相关性分析 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2013, 21(1) :79-81.  
[ 14 ] Fransen J. Rheumatoid arthritis measures [J]. *Arthri Rheum*, 2003, 49(5) :214-219.  
[ 15 ] Wilson B M, Daniel F A, Ruth J, et al. Eosinophilia in rheumatoid arthritis patients and its relation to disease activity; a single center experience from Kashmir, India [J]. *Reuma Clínica*, 2016, 12(6) :313-318.  
[ 16 ] 阎小萍. 常见风湿病诊治手册 [M]. 北京:中国医药科技出版社, 2011:115-119.  
[ 17 ] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原

- 则[M].北京:人民卫生出版社,2002:130-131.
- [18] Nagwa M S, Shereen M K, Rasha M F. The current status of *Toxoplasma gondii* infection among Egyptian rheumatoid arthritis patients[J]. *Asi Paci J Tropi Dise*, 2016, 6(10):797-801.
- [19] Pongchirat T K, Ajchara K, Emvatee A D, et al. Metabolic syndrome is associated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis [J]. *J Bon Spi*, 2016, 83(5):563-567.
- [20] Barbara S K, Roberta P, Thelma L S, et al. Serum pentraxin 3 levels are negatively associated with carotid intima media thickness in non-obese rheumatoid arthritis patients[J]. *Inter J Cardiol*, 2016, 221(15):298-301.
- [21] 张攀科,王芳,张国胜. 小活络丹合桂枝芍药知母汤加减治疗风湿性关节炎寒湿痹阻证的临床观察[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(3):181-186.
- [22] Laura C, Oliver F G, Philip S H, et al. Psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis: is all inflammation the same? [J]. *Semi Arthri Rheu*, 2016, 46(3):291-304.
- [23] LIU W W, QIAN X B, JI W, et al. Effects and safety of Sinomenine in treatment of rheumatoid arthritis contrast to methotrexate: a systematic review and Meta-analysis [J]. *JTCM*, 2016, 36(5):564-577.
- [24] 刘娟云,王春芳,许瑞. 宣痹消痛汤联合甲氨蝶呤片治疗类风湿性关节炎的临床观察[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(6):183-186.
- [25] 高焱. 蚁参蠲痹胶囊联合西药治疗老年类风湿性关节炎临床观察[J]. *中草药*, 2015, 46(11):1653-1655.
- [26] 陈开慧,李仁保,李凯,等. 艾灸治疗类风湿性关节炎的临床疗效及其对血 IL-6、CRP 水平的研究 [J]. *中药药理与临床*, 2013, 31(1):303-304.
- [27] 肖勇,孙建宇,罗祯敏. 补肾健骨胶囊对类风湿关节炎患者 RF、hs-CRP、ESR 的影响[J]. *中国生化药物杂志*, 2017, 37(1):119-122.
- [28] 韩玲,古洁乃特汗·拜克里木,巴燕·艾克海提,等. 来氟米特联合白芍总苷治疗老年类风湿性关节炎的疗效及对 ESR、CRP、RF 的影响研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(4):568-570.
- [29] 倪洪岗,杨娟,李莉. 自拟痛风消经验汤剂对急性痛风性关节炎患者血清 UA、ESR、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、COX-2 水平的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2017, 44(3):525-528.
- [30] 熊俊慧,薛静. 益赛普联合甲氨蝶呤对老年类风湿性关节炎患者血清 CRP、IL-1 及 TNF- $\alpha$  水平的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(6):2765-2766.
- [31] 李振坚. 断藤益母汤对比常规用药对类风湿关节炎患者血沉、C-反应蛋白及类风湿因子影响的研究 [J]. *四川中医*, 2013, 35(5):131-133.
- [32] 余菲,徐亮. 血清 SOD 活性和胱抑素浓度在类风湿性关节炎并发早期肾损伤中的意义[J]. *皖南医院学报*, 2015, 34(5):427-429.
- [34] 杨敏,周润华,李宝贞,等. 甲氨蝶呤联合雷公藤多苷治疗老年类风湿性关节炎[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(17):300-304.
- [35] 王蓉辉,陈运春,王伟丽,等. 蠲痹汤加减联合甲氨蝶呤及来氟米特治疗活动期类风湿性关节炎寒湿痹阻证临床观察[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(6):167-171.

[责任编辑 张丰丰]