

# 温经通络汤联合针灸治疗风寒湿痹型关节炎的疗效及对患者血清 Wnt-3 $\alpha$ , $\beta$ -catenin 及 BMP-2 表达的影响

潘明柱\*, 荣兵, 贾峻, 李建

(天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193)

**[摘要]** **目的:**探讨温经通络汤结合针灸治疗风寒湿痹型关节炎的疗效及对患者血清分泌型糖蛋白(Wnt)-3 $\alpha$ , $\beta$ -链蛋白( $\beta$ -catenin)及骨形成蛋白-2(bone morphogenetic proteins-2, BMP-2)表达的影响。**方法:**选自天津中医药大学第一附属医院2015年2月—2016年11月收治的112例风寒湿痹型类风湿性关节炎(RA)患者,按照随机数字表将其分成观察组与对照组,每组56例。观察组给予温经通络汤联合针灸治疗,对照组给予塞来昔布联合来氟米特治疗,比较两组临床疗效、治疗前后中医临床证候积分、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR),C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)及类风湿因子(rheumatoid factor, RF)变化情况以及血清Wnt-3 $\alpha$ , $\beta$ -catenin及BMP-2水平变化情况。**结果:**治疗后,观察组总有效率为94.64%,对照组总有效率为74.00%,观察组优于对照组( $P < 0.01$ )。两组治疗后中医临床证候积分均较治疗前显著下降( $P < 0.01$ ),与对照组治疗后比较,观察组降低更显著( $P < 0.01$ )。两组治疗后ESR,CRP,RF水平均较治疗前显著下降( $P < 0.01$ ),与对照组治疗后比较,观察组下降更显著( $P < 0.05$ )。与治疗前比较,观察组治疗后血清Wnt-3 $\alpha$ , $\beta$ -catenin及BMP-2水平均显著下降( $P < 0.01$ ),对照组治疗前后比较无统计学差异。**结论:**温经通络汤结合针灸治疗风寒湿痹型关节炎疗效显著,其可下调Wnt-3 $\alpha$ , $\beta$ -catenin,BMP-2表达,缓解关节疼痛及改善关节功能。

**[关键词]** 温经通络汤; 针灸; 风寒湿痹型关节炎; Wnt信号通路; 骨形成蛋白-2

**[中图分类号]** R287;R593.22 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)24-0175-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017240175

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170912.1420.040.html>

**[网络出版时间]** 2017-09-12 14:20

## Effect of Wenjing Tongluo Decoction Combined with Acupuncture on Expression of Serum Wnt-3 $\alpha$ , $\beta$ -catenin and BMP-2 of Patients with Wind Cold Dampness Arthritis

PAN Ming-zhu\*, RONG Bing, JIA Jun, LI Jian

(First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effect of Wenjing Tongluo decoction combined with acupuncture on the expression of serum Wnt-3 $\alpha$ ,  $\beta$ -catenin and bone morphogenetic proteins-2 (BMP-2) of patients with wind cold dampness arthritis. **Method:** The 112 patients with wind cold dampness type rheumatoid arthritis (RA) treated in our hospital from February 2015 to November 2016, were randomly divided into observation group and control group, 56 cases in each group. The observation group was treated with Wenjing Tongluo Tang combined with acupuncture, while the control group was treated with celecoxib combined with leflunomide. Then the clinical efficacy, clinical symptom scores of traditional Chinese medicine (TCM), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C reactive protein (CRP) and rheumatoid factor (RF) changes and the changes of serum Wnt-3 $\alpha$ ,  $\beta$ -catenin and BMP-2 levels before and after the treatment were compared between two groups. **Result:** The total effective rate was 94.64% in observation group, significantly higher than 74.00% in control group ( $P < 0.01$ ). After the treatment,

**[收稿日期]** 20170505(016)

**[基金项目]** 天津市卫生局中医、中西医结合科研课题(07061)

**[通讯作者]** \*潘明柱,主治医师,从事中医药治疗颈椎病、腰椎病、膝关节病及推拿研究, Tel:022-27432448, E-mail:pansir@aliyun.com

the clinical symptom scores of TCM were significantly decreased as compared with those before the treatment in both groups ( $P < 0.01$ ), and the decrease was more obvious in observation group ( $P < 0.01$ ). ESR, CRP and RF levels were significantly decreased after the treatment in both groups ( $P < 0.01$ ), and the decrease was more obvious in observation group ( $P < 0.05$ ). The serum levels of Wnt-3 $\alpha$ ,  $\beta$ -catenin and BMP-2 were significantly decreased after treatment in observation group ( $P < 0.01$ ), but there was no significant difference in the control group before and after the treatment. **Conclusion:** Wenjing Tongluo decoction combined with acupuncture has remarkable curative effect in the treatment of wind cold dampness rheumatoid arthritis, and it may play a role in relieving joint pain and improving joint function by down-regulating Wnt-3 $\alpha$ ,  $\beta$ -catenin, and BMP-2 expression levels.

**[Key words]** Wenjing Tongluo decoction; acupuncture; wind cold dampness type rheumatoid arthritis; Wnt signaling pathway; bone morphogenetic protein-2

类风湿性关节炎(RA)的病因病机尚不明确,目前治疗仍以调节免疫、缓解症状、减少致残致畸为主,故RA的防治备受关注<sup>[1]</sup>。RA属中医“尪痹”、“历节”等范畴<sup>[2-3]</sup>,其基本病机为风寒、湿、热、痰、瘀等邪气滞留肢体筋脉、关节、肌肉,经络闭阻,不通则痛发为痹证。为本虚标实之证,本虚为肝肾亏虚,标实为寒湿瘀阻,治疗多以补益肝肾、温经散寒、通络止痛为主<sup>[4]</sup>。研究发现,在骨重建的过程中分泌型糖蛋白(Wnt)-3 $\alpha$ / $\beta$ -链蛋白( $\beta$ -catenin)调控骨形成蛋白(BMP)通路在成骨细胞分化和软骨形成与损伤修复过程中发挥非常重要的作用<sup>[5]</sup>,当Wnt通路信号过度活化,无论是经典通路激活或炎症状态下激活,Wnt通路及 $\beta$ -catenin异常表达在RA骨破坏中占据重要地位。国外研究发现, $\beta$ -catenin在RA关节滑膜积液中表达呈明显上升趋势,但现阶段关于血清中磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路调控 $\beta$ -catenin变化报道较少<sup>[5]</sup>。中药及中药制剂治疗RA有着独特的优势,表现出整体调节、多层次、多靶点的特点,且具有减毒增效的作用,温经通络汤来源于《赵炳南临床经验集》,具有温经通络,活血止痛之功效。多项研究表明温经通络汤对RA具有良好的治疗效果<sup>[6-7]</sup>,针灸能不同程度改善或阻止RA病变进程,尤其是针灸再改善RA关节局部的充血、渗出的作用尤为明显<sup>[8]</sup>。本研究中,采用温经通络汤联合针灸治疗风寒湿痹型关节炎,并通过检测治疗前后血清Wnt-3 $\alpha$ , $\beta$ -catenin及BMP-2水平变化情况,旨在探讨温经通络汤联合针灸治疗风寒湿痹型关节炎的可能机制。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 研究对象选自本院2015年2月—2016年11月收治的112例风寒湿痹型RA患者,采用随机数字表将其分成观察组,每组56例。观察组

男21例,女35例,年龄22~68岁,平均(46.7 $\pm$ 7.6)岁,病程3~7年,平均(4.3 $\pm$ 1.8)年。对照组男19例,女37例,年龄23~67岁,平均(45.5 $\pm$ 7.8)岁,病程3~6年,平均(4.0 $\pm$ 2.1)年。两组资料对比无统计学差异,具有可比性,本研究经本院医学伦理委员会批准,批号2015-02-18,患者签署知情同意书,两组患者治疗期间无病例脱落。

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 西医诊断** 参照《实用内科学》<sup>[9]</sup>中RA的诊断标准;且RA患者X射线分期、关节功能分级标准亦均参照本指南标准执行。

**1.2.2 中医诊断** 参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[10]</sup>中风寒湿痹证。主证,①关节晨僵屈伸不利;②关节疼痛且痛有定处;③关节肿胀、局部畏恶风寒;次证,①腰膝酸软;②肢冷不温;③阴雨天疼痛加重;舌脉象,①舌苔薄白;②脉沉紧或浮紧。主证、次证均有至少2项加舌脉象符合即可确诊。

**1.3 纳入标准** 符合风寒湿痹型RA中医及西医诊断标准;年龄18~70岁,性别不限;近1个月内未接受过RA相关治疗;患者知情,签署同意书;研究通过伦理委员会批准。

**1.4 排除标准** 掌指关节等小关节已出现明显变形,关节间隙狭窄、强直和畸形者;X射线显示关节软骨破坏、侵蚀,或关节间隙狭窄、畸形者;合并RA以外的风湿性疾病者;合并心肺肾功能不全、心脑血管疾病、造血系统疾病、自身免疫系统疾病者;妊娠及哺乳期妇女者;精神障碍或意识障碍者;对研究药物过敏者;同时服用其他中药的病例者。

**1.5 方法** 对照组患者给予常规西药治疗,给予塞来昔布胶囊(辉瑞制药有限公司,国药准字J20120063,200mg/粒)口服治疗,200mg/次,1次/d;来氟米特片(福建汇天生物药业,国药准字

H20050175, 10 mg/片)口服治疗, 20 mg/次, 1 次/d。连续治疗 1 个月。观察组给予温经通络汤联合针灸治疗, 其中温经通络汤方药组成: 制附子、黄芪、川芎、乌梢蛇各 15 g, 制川乌、桂枝、干姜、炒白术、当归、白芍各 10 g, 麻黄 9 g, 细辛 5 g, 甘草 6 g, 鸡血藤 30 g, 全蝎、蜈蚣各 1 条。随证加减, 下肢疼痛甚者加独活、牛膝; 上肢疼痛甚者加姜黄、羌活; 阳虚寒象重者加续断、杜仲; 气虚甚者加党参, 白术、黄芪剂量加重。所用中药均来自于天津中医药大学第一附属医院中草药房, 由本院药剂科主管药师马迪鉴定为正品, 以上药物由本院煎药室统一煎煮, 用文火加姜枣煎煮, 每剂药煎取 2 袋, 100 mL/袋, 真空、无菌包装, 分早晚 2 次温服。针灸疗法以阴陵泉、三阴交、足三里、气海、关元、曲池为主穴, 再根据病变关节局部选穴或循经取穴。局部皮肤消毒, 选用 0.30 mm × 40 mm 规格毫针, 采取捻转提插手法进针, 待得气后留针 30 min, 留针后将长 2 cm 的艾条插于针柄上点燃, 每次灸 3 壮。为减少偏倚, 针刺治疗均由同一医师实施。每日 1 次, 每周连续治疗 5 次, 休息 2 d, 连续治疗 1 个月。

**1.6 观察指标** 中医临床证候积分参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[10]</sup> 进行制定, 主证为关节冷痛, 次证为晨僵、肌肤麻木不仁、关节肿胀屈伸不利。主证积分 0 分为无, 2 分为轻度, 4 分为中度, 6 分为重度; 次证积分 0 分为无, 1 分为轻度, 2 分为中度, 3 分为重度。

实验室指标, 分别于治疗前后检测两组红细胞沉降率 (ESR), C 反应蛋白 (CRP), 类风湿因子 (RF), 其中 ESR 检测采用魏氏法, CRP 及 RF 检测采用免疫比浊法。血清 Wnt-3 $\alpha$ ,  $\beta$ -catenin 及 BMP-2 水平, 分别于治疗前后采用实时荧光定量 PCR 技术检测血清 Wnt-3 $\alpha$ ,  $\beta$ -catenin 及 BMP-2 mRNA 水平。清晨空腹采静脉血 3 mL, 3 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min, 吸出上层血清置于 -80 °C 冰箱保存, ESR, 采用魏氏法检测。CRP 及 RF 采用全自动免疫速率散射比浊法测定 (参考值 ESR 0 ~ 15 mm·h<sup>-1</sup>; CRP 0 ~ 3 mg·L<sup>-1</sup>, RF > 20 U·mL<sup>-1</sup>)。

**1.7 疗效评定** 参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[11]</sup> 及美国风湿学会 (ACR)<sup>[11]</sup> 相关疗效标准进行疗效评定。临床治愈, 关节压痛数、肿胀数减少 > 50%, 休息痛、病情评估、功能丧失程度及血液急性反应物水平 5 项指标至少 3 项改善 > 20%, 证候积分减少 > 95%, 实验室指标基本正常; 显效, 关节压痛数、肿胀数减少 20% ~ 50%, 休息痛、病情评估、

功能丧失程度及血液急性反应物水平 5 项指标至少 3 项改善 > 20%, 证候积分减少 70% ~ 95%, 实验室指标显著好转; 有效, 临床症状及阳性体征有所缓解, 证候积分减少 30% ~ 70%, 实验室指标有所好转; 无效, 临床症状及阳性体征无明显缓解或加重, 证候积分减少 < 30%, 实验室指标好转不明显或加重。以临床治愈、显效及有效为总有效。

**1.8 安全性评价** 观察两组患者治疗期间血尿常规、肝肾功能以及不良反应发生情况。

**1.9 统计学分析** 采用统计软件 SPSS 19.0 处理数据, 计数资料以 % 表示, 运用  $\chi^2$  检验, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采取 *t* 检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者临床疗效比较** 观察组总有效率为 94.64%, 对照组总有效率为 74.00%, 观察组优于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	临床治愈 /例	显效 /例	有效 /例	无效 /例	总有效 /例 (%)
观察	22	21	10	3	53 (94.64) <sup>1)</sup>
对照	16	12	14	14	42 (75.00)

注: 与对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ 。

**2.2 两组患者治疗前后中医临床证候积分比较** 与治疗前比较, 两组治疗后中医临床证候积分均较治疗前明显下降 ( $P < 0.05$ ), 与对照组比较, 观察组降低更明显 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后中医临床证候积分比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 56$ )

Table 2 Comparison of clinical symptom scores of Chinese medicine before and after treatment between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 56$ )

组别	治疗前	治疗后
观察	13.23 ± 2.17	3.05 ± 0.78 <sup>1,2)</sup>
对照	13.08 ± 2.26	5.66 ± 0.93 <sup>1)</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 3, 4 同)。

**2.3 两组患者治疗前后 ESR, CRP, RF 水平比较** 与治疗前比较, 两组治疗后 ESR, CRP, RF 均明显下降 ( $P < 0.05$ ), 与对照组比较, 观察组下降更明显 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

**2.4 两组患者治疗前后血清 Wnt-3 $\alpha$ ,  $\beta$ -catenin,**

表 3 两组患者治疗前后 ESR, CRP, RF 比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 56$ )

Table 3 Comparison of ESR, CRP and RF levels before and after treatment in two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 56$ )

组别	时间	ESR/mm·h <sup>-1</sup>	CRP/mg·L <sup>-1</sup>	RF/U·mL <sup>-1</sup>
观察	治疗前	42.56 ± 12.34	25.62 ± 8.24	56.34 ± 15.34
	治疗后	21.12 ± 10.56 <sup>1,2)</sup>	13.18 ± 12.45 <sup>1,2)</sup>	29.35 ± 12.46 <sup>1,2)</sup>
对照	治疗前	41.87 ± 14.56	25.18 ± 8.66	55.28 ± 14.97
	治疗后	28.24 ± 11.27 <sup>1)</sup>	19.24 ± 13.08 <sup>1)</sup>	38.46 ± 11.58 <sup>1)</sup>

BMP-2 mRNA 水平比较 与本组治疗前及对照组治疗后比较,观察组治疗后血清 Wnt-3 $\alpha$ ,  $\beta$ -catenin, BMP-2 mRNA 水平均明显下降 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后血清 Wnt-3 $\alpha$ ,  $\beta$ -catenin 及 BMP-2 mRNA 水平比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 56$ )

Table 4 Comparison of serum mRNA levels of Wnt-3 $\alpha$ ,  $\beta$ -catenin and BMP-2 before and after treatment in two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 56$ )

组别	时间	Wnt-3 $\alpha$	$\beta$ -catenin	BMP-2
观察	治疗前	1.98 ± 0.30	2.05 ± 0.24	1.80 ± 0.21
	治疗后	1.18 ± 0.21 <sup>1,2)</sup>	1.12 ± 0.12 <sup>1,2)</sup>	0.96 ± 0.08 <sup>1,2)</sup>
对照	治疗前	1.94 ± 0.28	2.01 ± 0.27	1.83 ± 0.24
	治疗后	1.86 ± 0.25	2.07 ± 0.24	1.80 ± 0.22

2.5 安全性评价 两组患者治疗期间未出现严重不良反应,对照组出现 3 例胃部不适,2 例呕吐,治疗组出现 2 例皮疹,2 例头晕,1 例恶心,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义。

### 3 讨论

RA 是一种常见的难治性自身免疫性疾病,以多关节对称性肿痛、全身多系统疼痛、晨僵等为主要表现<sup>[12]</sup>。RA 在我国的发生率约为 5%,女性多于男性,因其具有较高的致残性,可给患者的生活及工作产生严重困扰。尽管近年来关于 RA 的研究不断深入,但由于其发病机制十分复杂,目前尚未能完全明确其发病机制,因此治疗上尚缺乏特效药,治疗仍以控制临床症状及体征、减少致残致畸等为主<sup>[13-14]</sup>。美国风湿病协会明确指出 RA 目前仍缺乏根治疗法,治疗推荐以抗风湿药物与生物制剂为主。本研究中对照组选用塞来昔布可降低炎症前列腺素类含量,减轻关节炎反应与肿痛,来氟米特具有免疫抑制与抗感染作用,这两种药物联合使用方式目前被广泛应用于 RA 的治疗中<sup>[15]</sup>。西药治疗 RA 的目的在于缓解关节疼痛,延缓或减轻炎症进展。但长期使用西药可引起一系列毒副作用,常见的有胃肠道反应、肝肾损害等。基于此,近年来中医药逐渐得到重视,大量研究显示,将中医疗法用于 RA 的

治疗中不仅能有效提高临床治疗效果,且药物使用安全性高<sup>[16-17]</sup>。

RA 属中医“尪痹”、“历节”等范畴,其病机主要为风、寒、瘀、痰、湿、热等邪气滞留于关节、筋脉,引起筋脉痹阻,不通则痛,表现为关节疼痛<sup>[18]</sup>。风寒湿痹型关节炎有其独特的发病特点,其产生多是因先天不足或后天失养所致,复感风寒湿邪,脉络不通,气血瘀滞,进而引起关节肿胀、冷痛等证,并出现明显的晨僵表现。故对于风寒湿痹型关节炎中医治疗应以扶正祛邪、温经散寒、除湿祛风、通络止痛为主<sup>[6]</sup>。温经通络汤由多味中药组成,方中桂枝、附子、麻黄、川乌为君药,具有温通经络、散寒止痛之功效;臣药干姜、细辛温经散寒,白术、黄芪益气固表、除痹活血;佐药鸡血藤、当归、川芎养血活血、通经活络,乌梢蛇、蜈蚣、全蝎祛风通络止痛,甘草、白芍为使药,具有缓急止痛,调和诸药的作用;诸药合用可奏温经散寒、通络止痛、祛风除湿之功效。研究证实,针灸疗法中针刺可通经活络,畅通气血,再施以艾灸可温阳固本,驱寒燥湿<sup>[19]</sup>。在穴位的选择上,本研究选用阴陵泉、三阴交、足三里、气海、关元、曲池为主穴。其中阴陵泉可通经活络;足三里扶正祛邪、疏风化湿、通经活络;三阴交祛湿除痹;气海益气助阳;关元扶阳驱寒;曲池散寒祛风、通利关节、行气活血。诸穴合用可奏扶正祛邪、温阳散寒、除湿祛风之功效。本研究中,观察组患者在采用温经通络汤联合针灸治疗后总有效率达 94.64%,显著高于对照组,中医临床证候积分下降幅度明显大于对照组,ESR,CRP,RF 各项指标改善效果也明显优于对照组。由此可见,温经通络汤联合针灸治疗风寒湿痹型关节炎疗效优于西药。

骨破坏是 RA 病程进展过程中导致功能障碍的重要病因病机,其典型的病理特征为骨侵蚀,骨侵蚀的产生主要是成骨受抑制以及破骨加强所引起的<sup>[20]</sup>。因此,若能对骨重建过程进行有效调控,防止骨破坏,有利于改善 RA 患者的预后。近年来有研究表明,Wnt/ $\beta$ -catenin/BMP 通路在骨重建过程中的成骨细胞分化、软骨形成和损伤修复中起着重要作用<sup>[21]</sup>。Wnt 蛋白, $\beta$ -catenin,辅助受体脂蛋白受体相关蛋 5/6 (LRP5/6),糖原合成酶激酶 3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ),胞内骨架蛋白 (Dv) 等均是 Wnt 通路的重要成分。其中由 Wnt3 $\alpha$  介导的 Wnt 通路在骨形成中发挥着重要作用。Wnt 通路中最为关键的转导子是  $\beta$ -catenin,其属于多功能胞质蛋白,可广泛分布于细胞内<sup>[22]</sup>。当 Wnt 信号通路被激活后,异常表达的 Wnt

通路与  $\beta$ -catenin 可加剧骨破坏,骨破坏和骨吸收程度远超过骨形成代偿范围,因此使得正常的骨重建过程被打破。BMP 是 Wnt/ $\beta$ -catenin 下游重要的靶基因,其中 BMP-2 是重要的信号分子之一,可参与成骨过程。本研究中,通过对比两组治疗前后的血清 Wnt-3 $\alpha$ 、 $\beta$ -catenin 及 BMP-2 水平发现,观察组治疗后血清 Wnt-3 $\alpha$ 、 $\beta$ -catenin 及 BMP-2 水平均较治疗前显著下降,对照组则无明显变化。表明温经通络汤与针灸能对 Wnt/ $\beta$ -catenin/BMP 通路起到一定的调节作用,进而发挥相应的治疗效果,这也可能是温经通络汤联合针灸治疗风寒湿痹型关节炎的作用机制之一<sup>[23]</sup>。

综上所述,温经通络汤联合针灸治疗风寒湿痹型关节炎可有效缓解临床症状,改善实验室指标,疗效确切,且能对 Wnt/ $\beta$ -catenin/BMP 信号通路起到调节作用,有效缓解关节疼痛及改善关节功能。

#### [参考文献]

[1] Paccou J, Mentaverri R, Renard C, et al. The relationships between serum sclerostin, bone mineral density, and vascular calcification in rheumatoid arthritis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99 (12): 4740-4748.

[2] 陶娟,汪悦,徐雯,等.辨证分型治疗类风湿性关节炎的临床研究[J].*南京中医药大学学报*,2012,28(2): 118-121.

[3] 卢立军.附子八物汤加味治疗寒湿阻络型类风湿性关节炎[J].*中国实验方剂学杂志*,2012,18(15): 290-292.

[4] 张葆花,于文宁,石惠君,等.祛风散寒贴敷法对风寒湿痹型类风湿关节炎 CRP、IL-1、TNF- $\alpha$  及 RF 的影响[J].*现代中西医结合杂志*,2016,25(12):1301-1303.

[5] Lara-Castillo N, Johnson M L. LRP receptor family member associated bone disease [J]. *Rev Endocr Metab Disord*,2015,16(2):141-148.

[6] 周萍,陈欧娜,苏咏梅,等.温经散寒通络汤联合针灸治疗类风湿性关节炎寒湿痹的临床研究[J].*世界科学技术—中医药现代化*,2014,16(4):784-788.

[7] 梁力宇,陆敏强.温经通络散外洗治疗风寒湿痹型膝骨性关节炎的疗效观察[J].*中药材*,2010,33(8): 1358-1360.

[8] 杨熋,吴元建,欧阳八四.温针灸治疗风寒湿痹型类风湿性关节炎 35 例[J].*针灸临床杂志*,2010,26(2):29-30.

[9] 陈灏珠.实用内科学[M].11 版.北京:人民卫生出版社,2001:2318-2319.

[10] 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:中国医药科技出版社,2002:115-119.

[11] Menon N, Kothari S Y, Gogna A, et al. Comparison of intraarticular glucocorticoid injections with DMARDs versus DMARDs alone in rheumatoid arthritis [J]. *J Assoc Physicians India*,2014,62(8):673-676.

[12] Katsuyama T, Otsuka F, Terasaka T, et al. Regulatory effects of fibroblast growth factor-8 and tumor necrosis factor- $\alpha$  on osteoblast marker expression induced by bone morphogenetic protein-2 [J]. *Peptides*, 2015 (73):88-94.

[13] 曹争明,丁孝权,黄越龙,等.依那西普抑制类风湿性关节炎滑膜炎并降低黏附相关分子表达[J].*细胞与分子免疫学杂志*,2015,31(4):511-515,519.

[14] Singh J A, Furst D E, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American college of rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Care Res*,2012,64(5):625-639.

[15] 池里群,周彬,高文远,等.治疗类风湿性关节炎常用药物的研究进展[J].*中国中药杂志*,2014,39(15): 2851-2858.

[16] 杨进,王晓锋,李彦民.仙龙颗粒治疗类风湿性关节炎 120 例[J].*陕西中医*,2015,36(9):1204-1205.

[17] 巴燕·艾克海提,刘云霞,曾斌芳.温针灸配合西药治疗寒湿痹阻型类风湿关节炎临床观察[J].*北京中医药大学学报:中医临床版*,2013,20(3):28-31.

[18] 王彦鹏,全健.温阳散寒除湿汤治疗类风湿关节炎及对血清炎症因子表达的影响[J].*四川中医*,2016,34(5):113-115.

[19] 魏春玲,马辉.温针灸治疗寒湿痹阻型关节炎临床疗效观察[J].*四川中医*,2016,34(11):196-198.

[20] 孙晓萱,周惠琼.类风湿关节炎骨吸收指标与关节破坏的相关性[J].*中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2014,7(2):173-178.

[21] 韦国雨,陈清雄,唐永亮,等.基于 Wnt- $\beta$ -catenin 信号调控 BMP-2 表达探讨当归四逆汤防治类风湿性关节炎临床研究[J].*中华中医药学刊*,2017,35(1): 243-246.

[22] Ueland T, Olarescu N C, Jorgensen A P, et al. Increased serum and bone matrix levels of the secreted Wnt antagonist DKK-1 in patients with growth hormone deficiency in response to growth hormone treatment [J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2015,100(2):736-743.

[23] 韦国雨,陈清雄,唐永亮,等.当归四逆汤对类风湿性关节炎患者血清 Wnt-3 $\alpha$ 、 $\beta$ -catenin 及 BMP-2 表达的影响[J].*中医药导报*,2016,22(22):72-74.

[责任编辑 张丰丰]